

THÈSE

186

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre de GRACIANSKY

Né le 22 Novembre 1909, à Paris

Recherches
sur l'Acide urique
dans la Goutte

Travail du Service de M. le Professeur ABRAMI

Président : M. ABRAMI, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1938

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre de GRACIANSKY

Né le 22 Novembre 1909, à Paris

Recherches sur l'Acide urique dans la Goutte

Travail du Service de M. le Professeur ABRAMI

Président : M. ABRAMI, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur

13, Pass. Trubert-Bellier

PARIS (XIII^e)

1938



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Le Doyen TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Bactériologie.	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.	N.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale.	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBOULLET.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNÉO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale.	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique.	MARION.
Clinique urologique	LÉVY-SOLAL.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAÎTRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique.	BEZANÇON.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY.
Clinique cardiologie.	CROUZON.
Clinique d'Assistance Médico-Sociale	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.	M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiâtrie.
BULLIARD	Histologie.	MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	OBERLING	Anatomie pathologique.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
GASTINEL	Bactériologie.	PORTES	Obstétrique.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	RENARD	Ophtalmologie.
GAYET	Physiologie.	RICHE	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	SANNIÉ	Chimie biologique.
GIROUD	Histologie.	SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	TROISIÈRE	Pathologie expérimentale.
HALPHEN	Oto - rhino-laryngologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
JOANNON	Hygiène.		
LACOMME	Obstétrique.		
LANTUÉJOUL	Obstétrique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LEROUX	Anatomie pathologique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	PHILIBERT	Bactériologie.
		VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN. . .		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT. . . .	
CHABROL. . . .		GATELLIER. . .	
DONZELOT. . . .		HEITZ-BOYER. .	
DUVOIR.		MOURE.	
LIAN.		QUENU.	
PASTEUR-VAL.		SCHWARTZ. . . .	
LERY-RADOT.		VELTER.	
SÉZARY.			
	MM.		
	ECALLE.	} Clinique obstétricale.	
	METZGER.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUFFE.	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

AUX MIENS ET A MES AMIS

A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR PAUL RAVAUT
Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,
Monsieur le Professeur P. ABRAMI,

*qui m'a inspiré ce travail. Qu'il veuille
bien trouver ici le témoignage de
mon respectueux attachement et de
ma profonde admiration.*

A MON MAITRE,
Monsieur le Professeur GOUGEROT,
Professeur de Clinique
des Maladies Cutanées et Syphilitiques,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,

*avec mes sentiments de vive gratitude
pour son enseignement dermatologi-
que et pour la bienveillance qu'il
m'a toujours témoignée.*

A MON MAITRE,
Monsieur le Professeur L. BINET,
Professeur de Physiologie,
Médecin de l'Hôpital Necker,

*que je ne saurais trop remercier.
Avec l'expression de mon entier dé-
vouement.*

A MON MAITRE,
Monsieur le Professeur Agrégé MOREAU,

*en témoignage de ma sincère et vive
gratitude pour tout ce qu'il m'a en-
seigné.*

A MON MAITRE,
Monsieur le Docteur Ch. FLANDIN,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,

*Avec mes sentiments fidèlement recon-
naissants pour tout ce qu'il a fait
pour moi.*

A MON MAITRE,

Madame le Docteur BERTRAND-FONTAINE,
Médecin des Hôpitaux,

*avec l'hommage de ma reconnaissance
et de mon respectueux dévouement.*

A MON MAITRE,

Monsieur le Docteur R. GARCIN,
Médecin des Hôpitaux,

*avec mes sentiments de sincère grati-
tude et de respectueuse affection.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX,

Stage

MM. le Professeur HARTMANN.
le Professeur CARNOT.
le Professeur BEAUDOIN.

Externat

MM. le Professeur Agrégé DONZELOT.
le Professeur CARNOT.
le Docteur MILHIT.
le Professeur GOUGEROT.

Internat

M^{me} le Docteur BERTRAND-FONTAINE.
MM. le Professeur ABRAMI.
le Docteur FLANDIN.
le Professeur BINET.
le Docteur GARCIN.
le Docteur BOURGUIGNON.
le Professeur GOUGEROT.
le Professeur Agrégé MOREAU.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur HOVELACQUE,

*avec ma profonde reconnaissance et
ma respectueuse affection.*

A mes Conférenciers, MM. les Docteurs SOULIÉ, DE
SÈZE, Médecins des Hôpitaux, GÉRARD-MAR-
CHANT, Chirurgien des Hôpitaux, DÉROT,
PADOVANI, GUYOT, BERGOUIGNAN, DUFOUR.

A MM. les Docteurs DEGOS, Médecin des Hôpitaux,
BLUM, BURNIER, CARTEAUD, DEPARIS,
FERRAND, E. LORTAT-JACOB, PARLIER,
POUMEAU-DELILLE, RABEAU, RICHON, WAL-
LICH, Médecins Assistants des Hôpitaux.

CHAPITRE II

L'HYPERURICÉMIE EN DEHORS DE LA GOUTTE

Dès ses premières publications, Garrod avait reconnu l'existence d'une hyperuricémie au cours de l'albuminurie. Depuis, l'hyperuricémie a été maintes fois notée en dehors de la goutte. Cette constatation a un double intérêt. L'existence de taux très élevés d'acide urique dans le sérum, en dehors de toute précipitation, montre, de toute évidence, que l'hyperuricémie n'est pas une cause suffisante du dépôt de l'acide urique. Il est, de plus, des circonstances où la constatation d'une hyperuricémie peut devenir une source de discussion au lieu d'être un argument décisif en faveur d'une goutte soupçonnée.

Les maladies à hyperuricémie.

L'hyperuricémie est parfois constatée dans certaines maladies bien distinctes de la goutte.

LEUCÉMIES

Les *leucémies* en sont un exemple. A la suite d'une séance de radiothérapie, la leucolyse intense provoque une importante libération de purines. L'uricémie cependant n'est généralement pas influencée. On observe par contre un accroissement notable de l'élimination urinaire de l'acide urique. (Rathery.) Mais il est des cas où, après la radiothérapie, les modifications de l'excrétion urinaire sont des plus insignifiantes, alors que le taux de l'acide urique s'élève dans le sang. Ces faits se verraient au cours des leucémies d'évolution rapide et fatale. (Jugenburg et Tschotschia.)

Deux tableaux résument ces deux aspects des mo-

difications du métabolisme urique. Dans les deux cas, d'ailleurs, l'évolution a été rapidement mortelle.

URICÉMIE ET URICURIE DES LEUCÉMIES TRAITÉES

	Ac. ur. dans les urines des 24 h.	Acide urique plasmatique	Chiffres des globules blancs
CAS I			
Février 1935		0,005	244.000
19 septembre	0,88		
20 septembre	0,9		
Radiothérapie			
21 septembre	1,15		
23 septembre	0,6		
Radiothérapie			
24 septembre	0,94	0,036	45.000
25 septembre	1,25		
26 septembre	0,95		
27 septembre	0,95		
Radiothérapie			
28 septembre	1,37	0,055	14.000
11 octobre	Urée 0,25 Ambard 0,085 Phénol 76 %		
CAS II			
20 juin 1935	0,6	0,033	200.000
22 juin	0,58		
24 juin	0,42		
26 juin	0,4		
28 juin	0,42		
Radiothérapie			
29 juin	0,4	0,066	
30 juin	0,53		
1 juillet	0,48		
2 juillet	0,5	0,062	180.000
3 juillet	0,54		
Radiothérapie			
4 juillet	0,52	0,068	
6 juillet	0,54		
8 juillet	0,5		120.000
10 juillet	Urée 0,3 Ambard 0,09 Phénol 65 %		

Ces deux malades suivaient, bien entendu, pendant le temps où elles étaient étudiées, un régime constant sans apport exogène de purines ; elles absorbaient une quantité à peu près fixe de boissons.

On peut rapprocher de ces faits les hyperuricémies des anémies pernicieuses traitées par le foie de veau : l'hyperuricémie des tumeurs malignes irradiées, l'hyperuricémie des crises des maladies aiguës (pneumonie).

Le seul intérêt de ces faits est de montrer la possibilité d'uricémie, en dehors de la goutte.

Si l'on observe au cours de ces états, et notamment des leucémies, des précipitations uratiques, elles s'opposent, on ne peut plus nettement, aux précipitations goutteuses. Ce sont, en effet, des petits cristaux d'urate d'ammonium siégeant dans la lumière des tubuli. Ils n'ont rien de commun avec les précipitations tissulaires du goutteux.

NÉPHRITES

Plus d'intérêt s'attache aux hyperuricémies des néphrites. Comme les cas précédents, elles montrent que l'accroissement du taux de l'acide urique plasmique n'explique pas sa précipitation. Ici, les taux atteints, particulièrement élevés, montrent combien le sérum est habituellement loin de la saturation en acide urique.

Follin et Denis citent 150 et 120 mgr.‰ (dans le sang) (chiffre normal indiqué : 15 à 25 mgr.)

Meyer et Fyne (Arch. Int. Méd., 1916) trouvent dans des « néphrites interstitielles chroniques évoluées » 225, 150, 143, 130 mgr. avec des urées de 2 gr. 36, 2 gr. 40, 2 gr. 60, 0 gr. 9.

Dans deux cas, nous notons les chiffres de 101, de 110 mgr. (méthode de Grigaut) dans le plasma de néphrétiques (urée : 3 gr. 50, 3 gr. 95). Ces chiffres dé-

passent ceux qu'il est habituel de trouver dans la goutte.

Mais l'hyperuricémie des néphrites présente un autre intérêt qui tient à la précocité de son apparition. Les travaux américains de Follin, Denis, Meyers, Fine, confirmés en France par Chauffard Brodin et Grigaut, M.-P. Weil, Jeanbreau, Cristol et Nicolitch, ont établi que la rétention d'acide urique est l'un des signes les plus précoces de l'insuffisance rénale. Elle peut même précéder la rétention de l'acide urique.

Meersman revenait récemment (Vittel, 1935) sur ces notions. Chez les hypertendus, comme chez les albuminuriques chroniques, dont les lésions rénales ne font que débiter, l'élévation légère de l'uricémie co-existe avec un taux d'urée normal.

La notion de l'hyperuricémie précoce, au cours des néphrites, impose la plus grande prudence dans l'interprétation de l'hyperuricémie goutteuse. Les gouteux porteurs de tophi, chez lesquels l'hyperuricémie est le plus souvent notée, sont en général des sujets d'un certain âge. Le fonctionnement de leur rein est pour le moins suspect. Si l'on considère d'ailleurs les statistiques, on peut voir avec quelle fréquence on note un léger trouble rénal chez les gouteux hyperuricémiques.

Dans les tableaux de Chauffard, Brodin, Grigaut, sur 20 cas de goutte on relève :

5 constantes d'Ambard de 0,08,

4 constantes d'Ambard de 0,09,

11 constantes d'Ambard de 0,10 et plus.

Dans les chiffres de M.-P. Weil :

3 constantes au-dessus de 0,08.

4 constantes au-dessus de 0,10.

Dans ceux de Costes et Grigaut (Congrès de Vittel) :

3 constantes au-dessus de 0,094,

3 constantes au dessus de 0,10.

Dans la statistique qu'a bien voulu nous communiquer le professeur Paillard, sur 240 cas,

28 albuminuries,

24 urées sanguines dépassant 0,50,

soit 21,7% des cas avec atteinte rénale certaine. La proportion eût certainement été plus élevée si la constante d'Ambard avait été recherchée.

Lorsque l'on argue, inversement, d'une hyperuricémie, pour diagnostiquer une manifestation goutteuse atypique, il importe de s'assurer toujours qu'il n'existe aucun déficit rénal. Même très léger, il peut enlever toute valeur diagnostique à l'élévation de l'uricémie.

Hyperuricémie des eczémateux, migraineux, asthmatiques, obèses.

L'hyperuricémie est très fréquente dans l'eczéma. Sur une importante statistique de 200 cas sans manifestation articulaire, ni augmentation de l'urée, de la créatinine, du sucre, de l'N protéidique, Schamberg note l'hyperuricémie dans 50% des cas.

Dans l'asthme des foins, M.-P. Weil note deux hyperuricémies légères (58-59 mgr.).

Récemment, Bezançon, Jacquelin, Jolly, Guillaumin reviennent encore sur l'hyperuricémie de l'asthme. Dans 64 cas sur 120, elle oscille entre 51 et 80 mgr. Ce chiffre lui-même peut s'élever au cours des crises.

On fait des constatations analogues au cours de la migraine, de la pyorrhée alvéolo-dentaire, de la maladie de Dupuytren (M.-P. Weil).

Enfin, une hyperuricémie modérée est particulièrement fréquente chez les obèses, chez les pléthoriques. Elle s'associe souvent à une polyglobulie, à une hypercholestérolémie. Elle est indépendante de toute lésion rénale. En voici quelques observations :

I. — Ste..., employé de bureau, 45 ans. Vu à l'occasion d'un intertrigo mycosique. Obèse depuis l'adolescence, pesait 100 kilos lors de son service militaire.

Taille : 1 m. 65. Poids : 102 kilos.

Foie débordant de 2 cm. T. A. : 18-10.

Aucun antécédent pathologique notable. Père obèse.

Numérat. glob. : Gl. R. : 5.200.000; Gl. Bl. : 7.000.

Cholestérolémie : 3 gr. Urée sanguine : 0,30.

Phénolsulf. : 72%. Constante d'Ambard : 0,08.

Uricémie : 0,085 (le 23 novembre 1935).

0,082 (le 11 novembre 1936).

0,090 (le 22 décembre 1937).

II. — Clo..., forain, 35 ans. N'accuse aucun trouble pathologique; mais, son obésité ayant attiré l'attention, se prête à l'examen.

Taille : 1 m. 55. Poids : 98 kilos. T.A. : 15-8.

Aucun antécédent notable. Père et mère obèses.

Numération globulaire : Gl. R., 6.000.000; Gl. Bl., 6.500.

Cholestérolémie : 2,80; urée : 0,35.

Phénol. : 70%. Constante d'Ambard : 0,08.

Uricémie : 0 080 (janvier 1936).

0,082 (janvier 1938).

III. — De Brem..., 38 ans, sans profession.

Vu à l'occasion d'une mycose interdigitale.

Obèse.

Taille : 1 m. 53. Poids : 96 kilos.

Numération globulaire : Gl. R., 5.800.000; Gl. Bl., 8.400.

Cholestérol. : 1,80. Urée : 0,40.

Phénol. : 69%. Constante d'Ambard : 0,09.

Uricémie : 0,078.

IV. — Van Wr..., 55 ans, industriel.

Vu à l'occasion d'une acnée rosacée de la face.

Taille : 1 m. 72. Poids : 106 kilos.

Numération globulaire : Gl. R., 5.300.000; Gl. Bl., 7.000.

Cholestérolémie : 3 gr. Urée : 0,28.

Phénol : 72%. Constante d'Ambard : 0,08.

Uricémie : 0,086.

Tous ces faits semblent très éloignés de la goutte. Il importe de tenir compte de leur fréquence, avant de faire état d'une hyperuricémie, chez les sujets où l'on discute le diagnostic de goutte.

L'hyperuricémie au cours des arthrites est, on le conçoit aisément, un point encore plus susceptible de soulever des doutes. Pratt (de Boston) a noté l'hyperuricémie dans des maladies articulaires différentes de la goutte; mais il insiste sur le caractère toujours transitoire de cette hyperuricémie.

Costes, Grigaut, Charmant, au contraire, ont montré que dans les arthrites, et notamment dans le rhumatisme chronique, le chiffre normal de l'uricémie est un bon élément pour différencier celui-ci de la goutte.

Les hyperuricémies solitaires.

Il est enfin des cas où l'hyperuricémie est notée en dehors de tout symptôme pathologique; sa constatation est purement fortuite. Tel est le cas cité par Violle, qui propose pour ce fait le terme d'« hyperuricémie solitaire ». Violle relève un taux élevé d'acide urique dans le plasma d'un sujet chez lequel il étudiait comparativement les éliminations d'acide urique et de calcium.

Nous avons pu observer de ces hyperuricémies solitaires.

Telle fut une femme de 30 ans, n'ayant jamais eu que des maladies de l'enfance (rougeole, oreillons); on ne note rien de pathologique dans ses antécédents héréditaires. Les taux d'acide urique plasmatique de 0,076, 0,071, 0,079 furent successivement trouvés en octobre 1935, juillet 1936, septembre 1937. Le dernier chiffre, après dix jours de régime lacto-végétarien.

Le rein est parfaitement normal. L'urée à 0,30. La constante d'Ambard à 0,07. Le phénol à 72%. La cholestérine est de 1,60. Une numération globulaire ne montre aucune altération.

La constatation de l'hyperuricémie est parfaitement fortuite; le sujet avait été choisi comme « témoin normal », lors de l'étude de l'acide urique plasmatique combiné.

Il est vraisemblable que des constatations analogues seraient plus fréquentes encore si l'uricémie était plus souvent déterminée.

L'existence d'une « hyperuricémie solitaire » doit inciter à la plus grande prudence lorsque l'on veut arguer d'un chiffre élevé d'acide urique dans le plasma, en faveur du diagnostic de goutte.

Difficultés diagnostiques dues à l'hyperuricémie.

Nous groupons ici quelques observations de malades présentant des manifestations articulaires bâtardes et à propos desquelles se posa la question : est-ce la goutte ?

L'hyperuricémie constatée pouvait fort bien être attribuée à l'un des troubles où nous avons vu sa fréquence.

Elle ne fut d'aucun secours pour le diagnostic.

I. — Mur..., 50 ans, industriel, est réveillé dans la nuit du 10 décembre 1935, par une vive douleur de la région tibiotarsienne gauche. Il constate, le lendemain, une rougeur marquée de la région et même — précise-t-il lorsque nous l'interrogeons sur ce point — une certaine turgescence veineuse; ces altérations s'étendent jusqu'au gros orteil. Après trois jours de repos au lit, tout phénomène disparaît. Lorsque nous examinons le malade, toute douleur, toute rougeur, toute tuméfaction a disparu. Il n'y a aucune altération radiologique de la tibiotarsienne, ni des articulations métatarso-phalangiennes.

Le malade est un obèse; il pèse 98 kilos; le foie déborde les fausses côtes de 2 cm. mais n'est pas douloureux.

Les bruits du cœur sont bien frappés; la T.A., de 18-12 1/2. Les poumons normaux. Les urines ne renferment ni sucre, ni albumine. Urée : 0,38. Constante d'Am bard : 0,098. L'interrogatoire révèle que le sujet a toujours été un gros mangeur. La semaine qui précéda sa crise douloureuse fut riche en agapes, où foisonnèrent gibier et vins généreux.

Le malade nous dit enfin que sa mère est goutteuse. (Nous avons pu l'examiner et ne constater chez elle qu'un rhumatisme déformant, apparu à la quarantaine, au moment de la ménopause.)

Son médecin a fait pratiquer un dosage d'acide urique qui est, dans le plasma, de 0,067. (Ce même chiffre fut retrouvé

en juillet 1936.) Doit-on étiqueter « goutte » cette crise douloureuse sur la foi de l'hyperuricémie, d'ailleurs légère, mais qui semble persistante. L'obésité, le léger trouble rénal dont témoigne la très minime augmentation de la constante d'Ambard, ne peuvent-ils expliquer cette hyperuricémie?

II. — Chab..., 56 ans, est asthmatique depuis l'âge de 12 ans; ses premières crises d'asthme, très violentes mais espacées, ne lui interdissent pas d'exercer plus tard le métier de maquignon. Peu à peu s'installe un état de dyspnée continue, avec cyanose, avec encombrement bronchique permanent. Depuis trois ans, le malade présente de plus des phénomènes articulaires, sujets à des paroxysmes nocturnes. Ce sont des douleurs assez vives, siégeant au gros orteil droit, qui est rouge au réveil. Les douleurs cèdent dans la matinée et n'entravent pas l'activité. A deux reprises, en décembre 1934 et en mai 1936, les phénomènes se sont déroulés identiques.

Nous voyons le malade deux jours après la dernière crise douloureuse. Nous constatons l'intégrité clinique et radiologique de l'articulation métatarso-phalangienne. Nous notons une dyspnée nettement expiratoire, une cyanose. Les râles de bronchite encombrement les deux champs pulmonaires. Les bruits du cœur sont un peu sourds, la T.A. est de 15-9 1/2. Les reins semblent normaux (Urée : 0,36; Ambard : 0,80; Phénol : 70%).

Une numération globulaire montre :

Globules rouges, 4.800.000; globules blancs, 10.000; poly. neutrophiles, 75; éosinophiles, 5; basophiles, 0; lymphocytes, 10; moyens mono., 6; grands mono., 4.

Nous ne notons rien de particulier, dans les antécédents, en dehors de l'asthme, et notamment pas de gonococcie. L'uricémie, ici encore, est élevée (0,065 et 0,069) huit jours plus tard. S'agit-il de goutte? L'hyperuricémie est-elle due à l'asthme, à la dyspnée? N'est-elle pas le premier symptôme d'une lésion rénale débutante?

III. — Ras..., 63 ans, manœuvre, a, depuis l'enfance, un prurigo eczématisé généralisé, sujet à des poussées répétées. Il présente en outre une dyspnée légère, sujette à des paroxysmes nocturnes asthmatiformes. Il n'y a aucun autre antécédent pathologique.

Le 8 janvier 1937, survient une violente crise douloureuse de la région carpienne gauche. Les téguments demeurent rouges pendant trois jours; les veines sont légèrement tuméfiées. La mobilisation, le frôlement provoquent de vives douleurs.

Ces phénomènes s'amendent rapidement après administration de salicylate de soude. L'examen viscéral complet ne montre rien de particulier en dehors d'une obésité (1 m. 60, 93 kilos), du prurigo et de quelques râles de bronchite. Les urines sont normales, l'urée de 0,46, la constante d'Ambard de 0,074. La numération globulaire ne révèle rien de particulier qu'une très légère éosinophilie (4 %). Ici encore, hyperuricémie légère (0,068 mgr. à deux examens distants de huit jours). Peut-on dire qu'il s'est agi d'une crise de goutte? L'eczéma, l'obésité ne peuvent-ils expliquer le taux normal d'acide urique?

Tous les faits que nous venons de citer montrent que l'hyperuricémie est loin d'être un test toujours valable de la goutte. Sa fréquence, au cours des insuffisances rénales débutantes et des manifestations qu'il était classique de grouper dans la « diathèse neuro-arthritique », lui enlève une grande part de sa valeur diagnostique. En effet, on note fréquemment ces manifestations dans des cas où le diagnostic de goutte est envisagé.

Les importantes hyperuricémies constatées notamment au cours de la néphrite montrent, de plus, combien le sérum est loin d'être saturé en acide urique.

CHAPITRE III

POUVOIR URICOSOLVANT DU SÉRUM

L'hyperuricémie, lorsqu'elle existe au cours de la goutte, est toujours modérée. On constate exceptionnellement les taux atteignant ou dépassant 100 mgr. La valeur de ces chiffres, pour expliquer le mécanisme des précipitations uratiques, dépend essentiellement du pouvoir solubilisant du plasma. Si, en effet, on peut établir que le plasma est, à un moment donné, sursaturé en acide urique, la précipitation de ce corps s'explique *ipso facto*.

Gudzent, expérimentant sur un sérum physiologique artificiel, indique qu'il est toujours possible d'y dissoudre de l'acide urique; ce corps se transforme aussitôt en urate de soude, par décomposition des carbonates du sérum. Il signale une cause d'erreur dans la recherche de la solubilité de l'acide urique : la formation de solutions sursaturées avec dépôt ultérieur d'urate.

Plus tard, Bechhold et Ziegler insistent sur le fait que le sérum peut dissoudre bien plus d'acide urique que n'en renferme le plasma du goutteux le plus hyperuricémique.

Cependant, dans l'appréciation du pouvoir uricosolvant du sérum, intervient une difficulté; c'est la destruction partielle que subit l'acide urique dans le sérum mis à l'étuve. Loeper et Lesure y insistent au

Congrès de Vittel (1935) et montrent que cet obstacle les a empêchés de mettre au point une technique analogue à celle de Loeper et de ses collaborateurs pour l'étude du pouvoir cholestérololytique du sérum. Dans une thèse récente (Paris, 1937), Vallès tourne cette difficulté. Il cherche à saturer le sérum par addition d'acide urique après avoir épuisé, par séjour préalable à l'étuve, la propriété de destruction spontanée de l'acide urique du sérum.

Chez le sujet normal, Vallès trouve ainsi un chiffre moyen du pouvoir uricosolvant de 116 mgr. ‰ (4 cas). Chez l'eczémateux arthritique, il trouve 80,35 mgr. (chiffre moyen, 4 cas).

Techniques personnelles. Résultats.

Sous la direction de notre Maître, le Professeur Abrami, avec la collaboration de MM. Lichtwitz, Delaville et de Mme Clozon, nous déterminons, depuis 1934, le pouvoir uricosolvant du plasma. Nous cherchons à éliminer les causes d'erreurs par la courte durée de l'épreuve (24 heures), par l'emploi d'un témoin.

Deux tubes contenant du plasma fluoruré sont mis, pendant vingt-quatre heures, à l'étuve à 37°. L'un est additionné de 1 gr. d'acide urique; l'autre sert de témoin. La stérilité est contrôlée. L'acide urique est dosé, dans chacun des deux tubes après filtration afin d'éliminer les cristaux d'acide urique non dissous.

Dans plusieurs cas les mêmes déterminations ont été opérées comparativement sur le sérum; les résultats sont identiques à ceux que donne le plasma.

Dans deux cas le pouvoir uricosolvant a été déter-

miné, chez un même sujet, dans le sérum prélevé de deux heures en deux heures, au cours d'une épreuve d'hyperuricémie provoquée. (Voir Chap. VII.) Le pouvoir uricosolvant s'est maintenu constant, alors que variait le taux de l'uricémie.

Ces contrôles confèrent à notre épreuve, aussi grossière soit-elle, une certaine valeur d'approximation : elle permet au moins des comparaisons.

Pouvoir uricosolvant des sujets normaux.

	Ac. ur. plasmat. avant l'épreuve	Ac. ur. plasmat. après l'épreuve	Marge de solubilité
Sal.....	0,042	0,34	0,298
Aur.....	0,04	0,28	0,24
Cour.....	0,035	0,19	0,155
Div.....	0,034	0,192	0,158
Mar.....	0,038	0,2	0,162
Let.....	0,038	0,188	0,15
Moyenne.....		0,222	0,186

On voit donc que chez le sujet normal, d'assez larges variations sont observées; les chiffres extrêmes d'acide urique dissous allant de 340 à 180 mgr. par litre, la moyenne est de 222 mgr.

La marge de solubilité appréciée par la différence entre l'acide urique dissous par le sérum saturé et l'acide urique du tube témoin est comprise entre les chiffres extrêmes de 145 et 298 mgr., avec une moyenne de 186 mgr.

Ces chiffres montrent combien, chez le sujet normal, l'uricémie est éloignée du taux de saturation du sérum en acide urique.

Nous avons déterminé, par la même méthode, le pouvoir uricosolvant chez le goutteux. Vallès donne, dans un cas de goutte observé en pleine crise, le chiffre très bas de 78 mgr. 32⁴/₁₀₀. Ce taux devait d'ailleurs se relever, par la suite, à 158 et 162 mgr.

Pouvoir uricosolvant chez les goutteux.

	Ac. ur. plasmat. avant l'épreuve	Ac. ur. plasmat. après l'épreuve	Marge de solubilité
Sal. (goutte aiguë).....	0,071	0,204	0,123
Lun. —	0,073	0,15	0,073
Cocc. (goutte tophacée).....	0,083	0,2	0,117
Thur. (goutte aiguë).....	0,071	0,181	0,11
Kah. (goutte tophacée).....	0,042	0,138	0,096
Deg. —	0,08	0,13	0,05
Bat. —	0,05	0,16	0,19
Seg. —	0,081	0,15	0,069
Lau. —	0,045	0,17	0,125
Kon. —	0,076	0,14	0,084
Moyenne.....		0,162	0,094

On voit que, chez nos goutteux, les taux de saturation du sérum ne s'écartent pas considérablement de ceux des sujets normaux.

Les moyennes des taux de saturation (0,162) et des marges de solubilité (0,094) sont inférieures à celles des sujets normaux; mais ces chiffres sont voisins. De plus, les taux extrêmes chevauchent; aussi ne peut-on attribuer à cette épreuve la valeur d'un signe caractéristique. On ne peut même en déduire des conséquences physiopathologiques importantes.

L'étude du pouvoir uricosolvant dans d'autres affections confirme ces réserves.

Pouvoir uricosolvant dans diverses affections.

	Ac. ur. plasmat. avant l'épreuve	Ac. ur. plasmat. après l'épreuve	Marge de solubilité
Bréc. (lithiase rénale).....	0,071	0,25	0,179
Fle. —	0,035	0,18	0,145
Gand. (diabète).....	0,034	0,2	0,166
Len. —	0,042	0,3	0,258
Déc. (néphrite).....	0,07	0,15	0,08
Vil. —	0,101	0,19	0,089
Cont. —	0,082	0,16	0,078
Reg. (asthme).....	0,069	0,19	0,121
Loi. (eczéma).....	0,06	0,18	0,12
Bir. —	0,052	0,2	0,158

CHAPITRE IV

ETAT DE L'ACIDE URIQUE DANS LE SANG

Il serait très utile, pour mieux comprendre le rôle de l'acide urique dans la goutte, de connaître la forme sous laquelle ce corps se trouve dans le sang. Il serait intéressant de savoir si cette forme est la même chez le goutteux et chez le sujet normal.

La solution de ce double problème doit, de plus, expliquer certaines constatations en apparence paradoxales.

C'est, d'abord, la différence de solubilité de l'acide urique dans le sérum (1 p. 8.700) et dans l'eau (1 p. 15.000).

C'est ensuite l'impossibilité où l'on est, jusqu'ici, de donner du mécanisme de l'élimination de l'acide urique une explication satisfaisante. Chauffard supposait, dès 1924, que le polymorphisme des composés uriques du sang explique l'absence de relation établie entre le taux d'acide urique dans le sang et dans l'urine.

Enfin, puisque même dans la goutte le sérum est loin d'être saturé en acide urique, il est tentant d'attribuer les précipitations uratiques à une forme particulière que prendrait l'acide urique chez les goutteux. C'est ce que suggère Park dès 1860, dans son ouvrage *« On urine »*. Critiquant les vues, selon lui, trop simplistes de Garrod, pour lequel l'hyperuricémie explique tout, il suppose que chez les goutteux l'acide urique revêt une forme particulièrement difficile à éliminer.

Depuis, d'innombrables théories ont vu le jour, s'efforçant justement de déterminer cette « forme particulière » de l'acide urique.

La difficulté du problème reste aujourd'hui entière par suite de l'insuffisance de nos moyens d'exploration. Malgré les progrès de la chimie analytique, cette phrase de Walker Hall (1913) demeure vraie : « Les meilleures méthodes actuelles pour la détermination de l'acide urique dans le sang sont presque barbares, dans leur intensité et leur grossièreté. »

On ne sait encore distinguer les nombreuses formes tautomériques de l'acide urique; on ne sait retrouver les nombreuses combinaisons de l'acide urique avec les éléments minéraux ou organiques du sérum; on en est réduit à des considérations théoriques, à des rapprochements entre diverses méthodes d'extraction et des résultats obtenus *in vitro*.

Si l'on retient, parmi les innombrables hypothèses les plus plausibles ou les plus communément développées, on constate que les auteurs ont orienté leurs recherches dans deux directions différentes :

1° Certains étudient les nombreuses possibilités de l'isomérisie et de la tautomérisie;

2° D'autres recherchent les liaisons diverses de la molécule d'acide urique avec des restes de nucléotides ou même avec d'autres fractions du sang.

I. — Combinaisons minérales-isomères et tautomères.

Théorie de Gudzent : Lactime, Lactame.

Gudzent, le premier, fournit une doctrine cohérente de l'état de l'acide urique dans le sérum.

Il démontre tout d'abord que tout l'acide urique est, dans le sérum, à l'état d'urate de sodium. Il met

au point un sérum artificiel renfermant les anions ($\text{Cl-H}^2 \text{PO}^4\text{-HCO}^3$) et les cations (Ca, K, Mg, Na) du sérum et dans les mêmes proportions. Le Ph est ramené à un taux identique ; l'addition de gomme assure l'identité de la pression osmotique. Dans ce sérum, les bases se partagent entre les divers radicaux acides présents, suivant les concentrations et les constantes de dissociation.

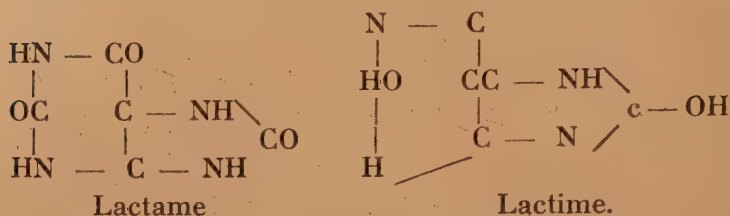
Or, la constante de dissociation de l'acide urique ($\text{pK} = 0,151 \cdot 10^{-5,3}$) est supérieure à celle des acides HCl et PO^4H^2 , et inférieure à celle de l'acide carbonique ($\text{pK} = 0,304 \cdot 10^{-6,5}$). Celui-ci seul sera déplacé. Il se fait dès lors un état d'équilibre entre HCO^3 , Na, Acide urique.

On peut le déterminer par le calcul, puisqu'on connaît la concentration des trois corps et la constante de dissociation des deux acides. De plus, le dégagement de CO^2 produit permet d'apprécier expérimentalement la quantité de carbonates décomposés et, par suite, la proportion d'acide urique entrée en combinaison. Calcul et expérience concordent pour permettre d'affirmer que, dans ce sérum, la presque totalité de l'acide urique est transformée en urate monosodique.

Gudzent constate ensuite l'identité des taux de solubilité de l'urate de soude dans ce sérum artificiel et dans le sérum de cheval. Puis, dialysant le sérum de cheval contre le sérum artificiel, il note l'identité du taux d'acide urique dans les deux liquides.

Aussi se juge-t-il autorisé à appliquer à l'animal ce qu'il a déterminé dans le sérum artificiel. Il nie l'existence d'un acide urique combiné à quelqu'autre corps du sérum (les albumines notamment). Il nie l'existence d'un acide urique libre : l'acide urique n'existe, pour lui, que sous forme d'urate.

Ce point posé, Gudzent remarque qu'il existe, de l'urate de soude, deux formes isomériques :



Le lactime est stable et soluble (2 gr. 15 %).

Le lactame est instable et moins soluble (1,4085).

Les modifications de solubilité des urates, que l'on constate dans le sérum abandonné à lui-même, concordent avec l'hypothèse d'une transformation intramoléculaire de l'acide urique du lactame en lactime.

Gudzent applique ces constatations à la goutte. Il suppose le sérum du gouteux saturé de la forme stable et peu soluble, le lactame, alors que, chez le sujet non gouteux, l'acide urique existe sous la forme lactime, plus soluble.

De cette supposition, jamais il n'a été donné d'autre preuve que les variations de solubilité de l'acide urique observées par Gudzent dans le sérum abandonné à lui-même. Il est impossible de différencier chimiquement le lactime urate du lactame urate dans le sérum. De plus, il n'existe aucune différence dans les formes cristallines de ces deux isomères.

Quadriurates

Une autre hypothèse nous retiendra moins; formulée par William Roberts, elle connut quelque faveur. Roberts décrit trois composés d'acide urique (H^2U). A côté de l'urate neutre (M^2U), de l'urate acide ou biurate (MHU), le quadriurate répondrait à la formule H^2UMHU , dans laquelle le quart de l'H dépla-

cable dans une molécule d'acide urique serait remplacé par le métal. Le quatriurate serait relativement soluble et, dans la précipitation goutteuse, il serait transformé en biurate aux dépens des carbonates de soude, dont il s'empare d'un atome de base. Malheureusement, Tunncliffe, Rosenheim, ont prouvé que les quadriurates n'existaient pas à l'état de composés chimiques définis.

Kohler montre ensuite que ce que l'on dose comme quadriurate n'est, en réalité, qu'un mélange de monourate et d'acide urique.

A. U. colloïdal.

Enfin, l'hypothèse d'un état colloïdal de l'acide urique a été jadis soulevée par Schade et Boden. L'acide urique ou ses sels passeraient par un stade colloïdal lorsqu'ils cristallisent à partir de solutions sursaturées.

Depuis, Gudzent infirme cette hypothèse en montrant que l'acide urique du sérum est ultrafiltrable. Récemment encore, Achard, Lévy, Marinkowski ont également montré que tout l'acide dosé par le réactif phosphotungstique sur le filtrat trichloracétique est ultrafiltrable.

En résumé, rien ne permet aujourd'hui d'affirmer que l'acide urique soit, dans le sang du goutteux, sous une forme isomérique ou tautomérique différente de l'acide du sujet normal.

II. — Combinaisons organiques de l'acide urique.

Toutes les hypothèses reposant sur l'existence d'une « forme » particulière de l'acide urique dans le sang du goutteux s'avèrent insuffisantes. D'autres sont nées. Rappelons qu'elles doivent préciser : les conditions de solubilité de l'acide urique dans le plasma;

le mode particulier de son élimination urinaire; sa précipitation dans le tophus.

Les théories ici envisagées admettent, à côté d'une portion d'acide urique sous forme de sel, une autre portion combinée à des corps organiques. Ceux-ci seraient, avant tout, des restes de grosses molécules puriques dont la désintégration complète aboutit à l'acide urique. La détermination de cet « acide urique combiné » connu, depuis que fut émise l'hypothèse de son existence, des fortunes les plus diverses.

Après avoir semblé résolue, la question aujourd'hui se pose encore entière.

Premières théories.

Minkowski, étudiant le métabolisme des purines, remarque, le premier, un fait paradoxal. Les réactions caractéristiques des purines ne peuvent être retrouvées dans le sang, alors que l'ingestion en augmente l'élimination urinaire. Minkowski, pour expliquer ce fait, suppose que, dans le sang, les purines existent en combinaisons telles, que leurs propriétés chimiques sont dissimulées. (C'est là d'ailleurs un phénomène fréquent en chimie. L'exemple le plus communément cité en est la dissimulation des propriétés de l'arsenic dans les composés de cacodyle.)

Ces combinaisons organiques des purines seraient plus solubles et plus facilement éliminées que les combinaisons minérales.

A partir de ces faits, Noorden édifie une théorie de la goutte. Alors que les composés puriques existent normalement dans le sang sous forme de combinaisons organiques, chez le gouteux ils circulent sous forme d'urates moins solubles, moins facilement éliminées. Mais il fallait déterminer ce corps organique

formant avec l'acide urique le composé purique « favorable ».

C'est alors que naquirent d'innombrables hypothèses. Elles supposent que l'acide urique entre en liaison avec l'un des multiples composés dérivés, comme lui, du catabolisme des nucléoprotéines.

Peut-être serait-ce un sucre, comme le suppose Tannhauser; une pentose, précisent Davis et Bénédict.

A l'acide thyminique fut attribué aussi ce rôle solubilisant. Jamais on ne put mettre en évidence son existence dans le sérum.

Des données plus précises furent apportées par S.-R. Bénédict. Il montre que, chez les mammifères, lorsqu'on fait bouillir un filtrat de sang débarrassé de protéine avec de l'acide chlorhydrique, le contenu en acide urique devient dix fois plus élevé. Ce fait semble indiquer l'existence de « composés » d'acide urique.

D'après Bénédict, ce composé existerait dans les globules et non dans le plasma.

L'acide urique combiné globulaire.

Cette notion d'acide urique combiné globulaire allait être développée dans toute son ampleur par M.-P. Weil, Guillaumin et leurs collaborateurs.

Les méthodes de dosage de l'acide urique combiné dérivent d'une constatation de divergences des résultats des dosages de l'acide urique globulaire, suivant les méthodes employées.

Dans le procédé primitivement indiqué par Follin et Denis, l'acide urique est dosé après avoir été précipité à l'état d'urate argenticomagnésien. A cette méthode, qui entraîne des déperditions importantes par suite de la solubilité de cet urate, se sont substituées

des méthodes directes. La titration y est faite directement sur le filtrat obtenu après défécation par l'acide trichloracétique (Grigaut), ou bien par le métaphosphate de soude en acidité minima. (Guillaumin.)

Si, dans le plasma ou dans le sérum, l'écart obtenu par les deux méthodes directe et indirecte est minime, il est considérable dans les globules. M.-P. Weil et Guillaumin supposèrent que l'excès d'acide urique dosé par la méthode directe consiste en acide urique combiné.

Au cours de leurs travaux ultérieurs, ils reconnurent d'ailleurs que l'augmentation de leur acide urique combiné globulaire n'était, pas plus que l'augmentation de l'acide urique plasmatique, un stigmate constant de la goutte.

De nombreux auteurs (Finck en particulier), retenant dans l'acide urique globulaire la notion de sa localisation, plutôt que celle de son état chimique (sur laquelle M.-P. Weil avait surtout insisté), édifièrent une théorie de la goutte qui devait s'avérer doublement erronée. Ils homologuèrent en effet acide urique globulaire et acide urique tissulaire. Ils virent, dans l'élévation de l'uricémie globulaire, un test de la goutte; dans ses rapports avec l'uricémie plasmatique, un reflet des échanges de l'acide urique entre les tissus et le sang. C'était une première erreur. Il semble bien osé d'appliquer à l'acide urique des notions elles-mêmes actuellement discutées ayant trait

à l'équilibre $\frac{\text{chlore plasmatique}}{\text{chlore globulaire}}$. Une autre erreur tenait à l'interprétation des résultats fournis par le dosage de l'acide urique globulaire. Lorsque M.-P. Weil et Guillaumin mirent au point leur méthode, l'acide urique était le seul corps connu capable de réduire le

réactif phosphotungstique dans les conditions qu'ils donnaient. Il n'en est plus de même aujourd'hui, comme Coste et Grigaut l'ont si clairement exposé au Congrès de Vittel (1935).

Les travaux de Buliner, Hunter, Eagles, Bénédict ont montré que les méthodes directes dosent en réalité quelques corps différents de l'acide urique, mais réduisant comme lui le réactif phosphotungstique. Ce sont les corps possédant le radical sulphydrile SH. Ces substances sont presque entièrement contenues dans les globules. Ce sont notamment l'ergothionine de Tanret (150 mgr. ‰), le glutation.

La possibilité d'interférences entre les pouvoirs réducteurs de ces corps rend illusoire, avec les méthodes actuelles, l'appréciation, même approximative, du taux de l'acide urique globulaire.

Méthodes de Tannhauser et Czoniczer.

Une méthode différente, jadis indiquée par Tannhauser et Czoniczer, fut récemment appliquée à l'étude de la goutte par Labbé, puis par Costes et leurs collaborateurs.

La méthode de Tannhauser et Czoniczer vise, elle aussi, à la distinction entre les « purines libres » (c'est-à-dire pratiquement chez l'homme l'acide urique) et les purines combinées (c'est-à-dire les multiples composés dont la désintégration doit aboutir à la libération de l'acide urique, et que l'on peut saisir dans le sérum).

Le principe de la méthode est, ici encore, l'emploi dans des conditions précises de deux défécants différents : l'acétate d'urane et l'acide sulfosalicylique. On forme, après chaque défécation, un complexe cuivreux, dont le N purique est déterminé par le Micro Kjeldal. Dans le premier cas (après défécation par

l'acétate d'urane), on dose le N des purines libres (acide urique). Dans le second cas (après défécation par l'acide sulfosalicylique), on dose le N purique total; la différence donne le N purique combiné.

L'intérêt de cette méthode apparaît considérable. De toutes celles proposées, elle est la seule jusqu'ici à l'abri des critiques, qui permette de doser les corps intermédiaires du métabolisme des purines, ces composés si difficiles à saisir.

L'application de cette méthode a malheureusement jusqu'ici fourni des résultats divergents.

Pour Labbé, Violle, Nepveux, les purines libres sont seules très augmentées dans la goutte (N purines libres = 26,8 mgr. ‰, alors que, chez le sujet normal, N purines libres = 10 à 15 mgr. ‰). Les purines combinées sont très basses chez le goutteux (2,4 mgr. ‰, alors que, chez le normal, N purines combinées = 20 à 30 mgr.). Si bien qu'au total l'ensemble des purines du goutteux est approximativement normal (N purique totale du goutteux = 29,2 mgr. ‰, alors que, chez le sujet normal, N purique totale = 30 à 45 mgr. ‰). Labbé et ses collaborateurs comparent ces résultats avec ceux qu'ils trouvent chez les rénaux et les hépatiques. Ils concluent que, dans la goutte, la rétention portant électivement sur les purines libres relève vraisemblablement d'un état physicochimique de l'acide urique, spécial à la diathèse goutteuse.

Contrairement à ces constatations, Costes et ses collaborateurs trouvent dans la goutte, par la même méthode, une élévation globale des purines portant à la fois sur les purines combinées et sur les purines libres.

La divergence de ces résultats interdit pour le moment toute déduction certaine tirée de la méthode de Tannhauser et Czoniczer.

III. — L'acide urique combiné aux albumines plasmatiques. Recherches personnelles.

Sous la direction de notre Maître, le Professeur Abrami, avec la collaboration de MM. Lichwitz, Delaville et de Mme Clozon, nous avons tenté d'appliquer à l'étude de la goutte une méthode de dosage indiquée par MM. Delaville et Ch. Jones en 1925. Cette méthode vise à libérer une portion d'acide urique combinée aux albumines plasmatiques, et à la doser ensuite par les procédés usuels.

Delaville et Ch. Jones ont montré que, lors de la défécation des albumines, temps premier de tout dosage d'acide urique, il se produit une certaine déperdition.

Si on hydrolyse en effet les albumines du sérum par ébullition avec SO^4H^2 à 3% ; si on élimine ensuite les grosses molécules restantes par un procédé physique, l'ultrafiltration ; si on dose enfin d'acide urique dans le liquide ayant été ultrafiltré, on obtient un taux d'acide urique, dit « total », légèrement supérieur à celui que donnent les méthodes comportant une défécation préalable. L'acide urique libéré par l'hydrolyse des albumines correspond à la différence entre l'acide urique total et l'acide urique « libre », dosé après défécation.

Il est logique d'admettre que cette différence correspond à une certaine quantité d'acide urique combiné aux albumines (quelle que soit d'ailleurs la nature de ce lien).

Les auteurs ont éprouvé la sûreté de leur méthode en montrant que :

1° l'ébullition d'une quantité connue d'acide urique avec SO^4H^2 n'entraîne aucune perte ;

2° une quantité déterminée d'acide urique ajoutée à du blanc d'œuf (albumine ne renfermant pas d'a-

cide urique) est retrouvée en totalité après l'hydraulise. Elle n'est retrouvée qu'en partie après défécation;

3° une quantité déterminée d'acide urique ajoutée à un plasma, où l'acide urique avait été préalablement dosé, est retrouvée en totalité après l'hydraulise. Elle n'est retrouvée qu'en partie après défécation.

La notion, ainsi établie, d'un acide urique combiné aux albumines du plasma pouvait devenir le point de départ de recherches intéressantes. La possibilité, chez le goutteux, de modifications permanentes ou paroxystiques du taux de cet acide urique combiné n'était-il pas susceptible de renseigner éventuellement sur des transformations de ses albumines, sur des variations de leur affinité pour l'acide urique, sur l'existence de l'une de ces combinaisons de l'acide urique, que l'on soupçonne depuis longtemps sans pouvoir encore la saisir ?

Il fallait d'abord déterminer le taux de l'acide urique combiné aux albumines du plasma chez le sujet normal.

Nos déterminations montrent qu'il oscille autour de 9 mgr. par litre, avec les chiffres extrêmes de 12 et 6 mgr.

Acide urique plasmatique combiné chez les sujets normaux.

		Ac. ur. total après hydraulise	Ac. ur. libre après défécation	Acide urique combiné
Cour.....	28 ans	0,043	0,035	0,008
Dev.	19 ans	0,041	0,034	0,007
Mar.	61 ans	0,044	0,038	0,006
Par.	35 ans	0,053	0,042	0,011
Let.	38 ans	0,05	0,038	0,012
Fleu.	61 ans	0,045	0,035	0,01

Ce chiffre semble indépendant du taux de la protidémie. Chez trois malades à protidémie élevée, nous l'avons trouvé normal.

	Ac. ur. total après hydralyse	Ac. ur. libre après défécation	Ac. ur. combiné	Protéides totaux
Serf. (diabète)	0,046	0,038	0,008	105
Leu. (diab. artérite) ..	0,05	0,042	0,008	106
Gau. (diabète)	0,041	0,034	0,007	109

Il semble également relativement indépendant du taux de l'acide urique plasmatique libre, ainsi qu'il résulte de sa détermination dans deux cas de néphrite grave.

	Ac. ur. total après hydralyse	Ac. ur. libre après défécation	Ac. ur. combiné	Urée
Vilp.	0,108	0,101	0,007	3,1
Cout.	0,09	0,082	0,008	2

Chez le goutteux, une élévation du taux de l'acide urique combiné semble fréquente.

Acide urique plasmatique combiné chez les goutteux.

	Ac. ur. total après hydralyse	Ac. ur. libre après défécation	Acide urique combiné
Kah. (goutte tophacée) :			
12-7-1935	0,073	0,057	0,016
21-11-1935	0,06	0,042	0,017
Sal. (goutte aiguë)	0,089	0,071	0,018
Cocc. (goutte tophacée) :			
10-7-1935	0,087	0,063	0,024
11-11-1935	0,102	0,083	0,019
Dej. (goutte tophacée)	0,101	0,08	0,021
Thu. (goutte aiguë)	0,087	0,071	0,016
Bat. (goutte tophacée)	0,064	0,05	0,014
Lau. —	0,058	0,045	0,013

Dans un cas particulièrement favorable, où nous avons étudié l'uricémie d'un malade réduit à l'élimination de l'acide urique endogène (vide infra), survint une crise aiguë de goutte, et, malgré les variations de l'acide urique libre, nous avons vu demeurer constant l'acide urique combiné.

	Ac. ur. total aprèshydraulyse	Ac. ur. libre après défécation	Acide urique combiné
Lun. avant la crise...	0,085	0,075	0,01
au lendemain de la crise...	0,059	0,048	0,011

Malheureusement, l'élévation du taux de l'acide urique combiné aux albumines plasmatiques ne nous a pas paru pathognomique de l'état gouteux. Nous l'avons trouvé élevé chez un de nos sujets atteints d' « hyperuricémie solitaire », élevé aussi chez un néphrétique.

	Ac. ur. total aprèshydraulyse	Ac. ur. libre après défécation	Acide urique combiné
Déc. (néphrite).....	0,083	0,066	0,017
Barg. (hyperuricémie solitaire).	0,089	0,071	0,018

D'autre part, chez certains gouteux, le taux d'acide urique combiné aux albumines est parfois normal ou même remarquablement bas, sans que rien dans l'analyse clinique de ces cas ne puisse expliquer ce fait particulier.

	Ac. ur. total aprèshydraulyse	Ac. ur. libre après défécation	Acide urique combiné
Kon. (goutte tophacée).....	0,078	0,076	0,002
Hatt. —	0,082	0,082	0,0
Mañ. —	0,07	0,06	0,01

De toutes ces recherches sur la forme de l'acide urique du plasma, nous retenons :

— l'absence de toute certitude, quant à la forme sous laquelle l'acide urique se trouve dans le plasma;

— l'impossibilité de connaître actuellement le taux de l'acide urique globulaire;

— les divergences selon les auteurs des résultats fournis par la seule méthode (Tannhauser et Czoniczer) encore valable pour connaître comparativement le taux des purines libres du plasma (acide urique) et le taux des purines combinées, terme intermédiaire de la désintégration des nucléoprotéines;

— la notion d'un acide urique combiné aux albumines du plasma, fréquemment élevé dans la goutte, sans que cette élévation ne paraisse ni constante ni rigoureusement spécifique.

CHAPITRE V

LES ELEMENTS DU SANG POUVANT RETENTIR SUR L'URICEMIE

La recherche systématique de modifications portant sur la composition du sérum du goutteux, en dehors de l'acide urique, n'a donné que de bien faibles renseignements.

La plupart des modifications décrites dans la goutte peuvent être rapportées à une atteinte rénale ou hépatique concomitante.

Dans certains cas, les modifications du chiffre de l'urée, de l'azote résiduel sont marquées et relèvent d'une néphrite. Ailleurs, elles sont frustes, portant seulement sur la constante d'Ambard. Nous avons déjà insisté sur la fréquence de ces faits, sur les réserves que l'élévation de la constante impose à l'interprétation du taux de l'uricémie.

C'est à un facteur hépatique associé qu'il est classique de rapporter l'hypercholestérolémie, l'augmentation des polypeptides, de la bilirubinémie, l'élévation légère de la glycémie. M.-P. Weil et Guillaumin, Costes et Grigault les signalent fréquemment dans la goutte.

Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que ces manifestations sont légères. Elles dépassent à peine les limites de ce qu'il est courant de constater chez beaucoup de sujets non goutteux du même âge.

Dans un autre ordre d'idées, signalons que les recherches portant sur les ions métalliques ou métalloïdiques Ca, Mg, Na, H, P, chlorures plasmatiques et

globulaires n'ont montré à P. Weil et Guillaumin, comme à Costes et Grigaut, aucune modification anormale.

Plus d'intérêt semblerait s'attacher aux variations de l'équilibre acido-basique..

Il était classique de décrire, dans l'accès de goutte, une hypoalcalinité des humeurs, qui déterminerait la précipitation de l'acide urique.

Les recherches concordantes de P.-E. Weil et Guillaumin, Costes et Grigaut, infirment cette notion. Elles montrent que le pH comme la R. A. sont normales dans la goutte à ses divers moments.

Enfin, on peut remarquer qu'un diabète, habituellement léger, est fréquent chez le goutteux. Nous l'avons relevé dans 11 cas de goutte aiguë (soit 4,9 %) et 3 cas de goutte tophacée (soit 17,6%).

Nous nous sommes particulièrement attachés à l'étude des modifications portant sur les protides et les lipides du sérum. Les propriétés de ces deux fractions ont en effet un intérêt capital pour ce qui concerne les questions de stabilité, de solubilité, de précipitation des différents corps du plasma et en particulier de l'acide urique.

Nous préciserons les raisons de cet intérêt.

Protides.

Les travaux de Weil et Guillaumin montraient la fréquence de l'hyperprotidémie chez les goutteux. Ce trouble était rattaché, par ces auteurs,, à l'état pléthorique du goutteux.

Costes et Grigaut ne retrouvent pas habituellement cette hyperprotidémie. La protidémie leur paraît très variable (entre 53,7 et 95,2) (15 cas, 35 dosages), mais rarement élevé. Tandis que la sérine est généralement normale, la globulinémie est parfois abaissée et le

quotient un peu haut. Quelles que soient ces légères divergences, les variations indiquées semblent n'avoir qu'une faible importance et se prêter assez mal à l'explication de l'état gouteux.

Il nous a semblé intéressant d'étudier les propriétés électro-chimiques des albumines du gouteux, leur point isoélectrique et leur point isoionique.

Point isoélectrique.

Un bref rappel des définitions de ces propriétés capitales montrera ce qu'il était possible d'attendre de leur étude. Les albumines sont des corps amphotères, c'est-à-dire qu'ils possèdent à la fois des fonctions acides et des fonctions basiques. Le comportement des amphotères dépend essentiellement de la réaction du milieu où ils se trouvent. Dans un milieu très acide, l'amphotère se comporte comme une base. Dans un milieu très alcalin, au contraire, il se comporte comme un acide.

Il s'ensuit que, pour une certaine valeur du pH du milieu, intermédiaire entre ces deux cas extrêmes, l'amphotère est neutre.

C'est cette valeur du pH que l'on nomme point isoélectrique (pHi). Le pHi principal des albumines sériques, ainsi qu'il ressort des travaux de Vlès, est voisin de pH5,5.

L'intérêt de ce point isoélectrique est que l'amphotère placé à ce point jouit de propriétés particulières : la plupart de ses constantes (solubilité, pouvoir rotatoire, pression osmotique) passent par un minimum ou un maximum.

Le pH plasmatique demeurant aux environs de la neutralité, chez le gouteux comme chez le sujet normal, il était intéressant de se demander si une modi-

fication des propriétés des albumines dissoutes dans le plasma du goutteux ne pourrait dépendre d'une variation de leur pHi.

Supposons par exemple que pHi des albumines soit plus proche de la neutralité. A la neutralité, leur stabilité sera moindre; ou bien encore leur action solubilisante vis-à-vis des sels du plasma pourra être diminuée...

Nous avons déterminé le pHi des albumines du sérum chez quatre goutteux porteurs de volumineux tophi par la méthode des cataphorèses enseignés par Vlès.

Le principe en est le suivant :

Le sérum, recueilli dans des conditions bien déterminées (coagulation spontanée après une heure et demie à l'étuve à 37° et trois heures et demie à la glacière à 0°), est dilué dans de l'eau physiologique à 10%. Des portions aliquotes de ce sérum dilué sont amenées à des pH échelonnés de pH 3,5 à pH 9,5, ajustés au moyen de l'électrode à antimoine montée en différentielle (procédé Vlès). Ces portions de sérum sont introduites dans des tubes en U, de forme spéciale, placés en série et traversés pendant deux heures par un courant continu (intensité de 3 à 4 ma).

En milieu plus acide que le pHi, les albumines sont transportées au pôle négatif; en milieu plus alcalin que le pHi, elles sont transportées au pôle positif. Au pHi il n'y a pas de transport.

A la fin de cette cataphorèse, on recueille le liquide à la portion supérieure du tube en U et on y précipite l'albumine par le mélange alcool acétone. L'importance du précipité permet de noter le sens du transport des albumines dans chaque tube. Le changement de sens caractérise un pHi. Il va sans dire que ces opérations doivent être effectuées, comme le recommande le Professeur Vlès, avec la plus grande

minutie, en évitant à la planche sur laquelle reposent les tubes le moindre ébranlement. (On a avantage à effectuer le cataphorèse la nuit.) Après manipulation, les tubes doivent être soigneusement refroidis. Une légère inclinaison (1° avec l'horizontale) leur est donnée sur la planche à cataphorèse, pour éviter la diffusion spontanée des albumines dans le liquide.

Dans ces conditions, Vlès trouve pour les albumines sériques normales un pHi principal à 5,5.

Après vérification de nos montages, en déterminant le pHi chez deux sujets normaux, nous trouvons chez nos goutteux un pHi normal, deux pHi bas, un pHi élevé.

Points isoioniques.

Les divergences de ces résultats, que n'explique aucune différence clinique, nous a incités à diriger nos investigations du côté des points isoioniques.

En effet, la valeur du pHi a fait l'objet des critiques récentes (Sandor) :

Il ressort de la définition même du pHi que les ampholytes n'ont en ce point aucune charge électrique libre. Dans un milieu aussi complexe que le sérum, le pHi dépend donc non seulement de l'état de dissociation des ions H et OH (éléments essentiels de l'albumine en question), mais encore de l'absorption par l'albumine de multiples ions différents de ceux des ions de l'eau. Ces absorptions peuvent être purement accidentelles et dépendre d'impuretés ioniques diverses.

Soerensen, Linderstroem, Lang et Lund ont défini une autre constante des amphotères : le point isoionique (pHio). C'est un point pour lequel cet ampholyte n'émet et n'absorbe plus d'ions H. C'est donc un point qui dépend uniquement des ions H et OH des

protides, ions qui entrent essentiellement, et non plus accidentellement, dans sa constitution. Le point iso-ionique a donc, d'après Sandor, plus de valeur théorique que le pH_i . Or, sa signification est pratiquement la même; c'est aussi un point critique des propriétés de l'albumine amphotère.

Sandor a donné une méthode de détermination du pH_{io} d'application plus aisée que les expériences de cataphorèse. Il a montré en effet, à partir de considérations théoriques corroborées par l'expérimentation, que la différence entre le pH_{io} et le pH de la solution pure de protides ne dépasse pas le 1/100 de pH pour des concentrations de 1 à 3 ‰. C'est dire que, pour déterminer le pH_{io} , il suffit de déterminer le pH de la solution de protides pure. Tout le problème de la détermination consiste donc à obtenir des solutions de protides absolument pures, absolument dépourvues de toute impureté ionique.

Nous avons utilisé comparativement deux méthodes : la méthode des cendres, la plus précise; la méthode de purification par dialyse, la plus pratique.

La méthode de détermination du pH après purification par dialyse, décrite par Sandor, standardisée par Lévy, Mignon, Netter, permet des déterminations en série.

Le sérum, placé dans des sacs de collodion, est soumis à la dialyse contre de l'eau distillée renouvelée deux fois par jour. La dialyse est effectuée à la glacière. Après six jours, le pH du sérum est déterminé quotidiennement à l'électrode à l'hydrogène. Il s'abaisse à un chiffre indéfiniment stable. Ce chiffre correspond au point isoionique des protéides totaux du sérum.

La méthode de la « pesée des cendres », d'exécution assez longue, est plus exacte.

Au cours de la purification par dialyse, l'existence de cendres résiduelles peut troubler les résultats. Pour pallier à cette incertitude, on use d'un artifice. Il consiste d'abord à transformer les protéines en protéinates de sodium pur. Pour ce faire, le sérum est dialysé pendant trois jours contre une solution de sulfate de sodium à 1%. L'anion sulfate est éliminé ensuite par dialyse de quatre jours contre l'eau distillée.

Le cation sodium est dosé très exactement par la pesée des cendres transformées en sulfate neutre. Il est neutralisé par une quantité équivalente d'acide sulfurique.

On prend alors le pH de la solution de protéines ainsi élaborée ; il correspond au pH_{io}.

Chez six goutteux tophacés, nous avons déterminé le pH_{io} des albumines par la méthode de la dialyse. Nous avons dans deux cas vérifié les résultats par la pesée des cendres. Toujours, nous avons trouvé le chiffre de 5,35, qui correspond au chiffre normal.

En somme, l'étude des protéines du sang chez les goutteux ne nous a rien montré d'où l'on puisse tirer des conclusions intéressantes.

L'équilibre $\frac{\text{sér ne}}{\text{globiline}}$ est inconstamment troublé ; ses altérations, lorsqu'elles existent, ne dépassent pas celles que l'on connaît chez les pléthoriques.

Le point isoélectrique est tantôt normal, tantôt modifié, sans que rien ne puisse apparemment expliquer ces altérations.

Le pH_{io} est rigoureusement normal, du moins chez les goutteux tophacés, seuls étudiés.

On ne peut actuellement accepter une théorie de la goutte qui mettrait en cause des propriétés particulières des albumines du sérum des goutteux.

Lipides.

1° *Le cholestérol.* — La fréquence de l'hypercholestéromie chez les goutteux est une notion classique depuis les travaux du Professeur Chauffard. Il est nécessaire, pour en saisir la signification, de comparer le taux du cholestérol dans la goutte aiguë et dans la goutte tophacée, de rapprocher le taux du cholestérol de celui de l'uricémie, d'étudier le pouvoir cholestérolitique et les intradermoréactions à l'huile cholestérinée. Mieux qu'un chiffre isolé de cholestérolémie, ces épreuves sont susceptibles de renseigner sur l'état de saturation des humeurs, sur les affinités tissulaires pour le cholestérol. Ces points sont particulièrement importants à préciser. On sait notamment que, d'après Chauffard et son école, la précipitation du cholestérol accompagne et détermine celle des urates.

Cholestérolémie et forme de la goutte.

L'étude de 230 goutteux dont les dossiers nous ont été obligeamment communiqués par M. le Professeur Paillard montre qu'il n'y a pas de divergence importante entre le taux du cholestérol sanguin dans la goutte aiguë et dans la goutte tophacée. La seule différence porte sur la fréquence des hypercholestérolémies importantes (plus de 3 gr.), deux fois plus souvent notées dans la goutte tophacée que dans la goutte aiguë.

Cholesterolémie > 3 gr.		Cholester. entre 2 et 3 gr.		Cholesterolémie < 2 gr.	
g. tophacée	g. aiguë	g. tophacée	g. aiguë	g. tophacée	g. aiguë
3	18	6	97	8	98
17,6 %	8,4 %	33,2 %	45,5 %	47 %	46 %

Cholestérolémie et uricémie.

La même statistique permet de constater qu'il n'y a pas de parallélisme entre l'uricémie et la cholestérolémie. Ce sont les hypercholestérolémies et les hyperuricémies moyennes, qui sont de beaucoup les plus fréquentes. Mais on ne peut dire qu'à forte hypercholestérolémie corresponde une forte uricémie, ni inversement.

Le tableau suivant démontre ces faits :

Cholestérolémie > 3 gr.			Cholester. entre 3 et 2 gr.			Cholestérolémie > 2 gr.		
Uricémie			Uricémie			Uricémie		
plus de 0,1	entre 0,1 - 0,05	— de 0,05	plus de 0,1	entre 0,1 - 0,05	— de 0,05	plus de 0,1	entre 0,1 - 0,05	— de 0,05
2	44	5	21	67	20	8	81	12
9,5 %	66,6 %	23,8 %	19,3 %	62 %	18,5 %	8 %	81 %	12 %

Cholestérolémie et réactions de précipitation.

L'intradermoréaction pratiquée à l'huile cholestérinée a été positive dans trois gouttes aiguës sur dix, dans quatre gouttes tophacées sur six. Dans les tophi de deux malades, il fut impossible de mettre en évidence le cholestérol. Chez l'un d'eux, l'I. D. R. était positive; chez l'autre, elle était négative.

Le pouvoir cholestérolitique nul dans une goutte aiguë et dans une goutte tophacée a été faiblement positif dans trois gouttes aiguës et dans quatre gouttes tophacées.

Toutes ces propriétés étaient indépendantes du taux de la cholestérolémie. Nous n'avons donc pas trouvé de relation entre taux de la cholestérolémie

I. D. R. à l'huile cholestérine, pouvoir cholestérolytique, forme clinique de la goutte, présence de cholestérol dans le tophus.

Le tableau suivant résume ces faits :

GOUTTE AIGÜE

	Cholesterolémie	Pouvoir cholestérolytiq.	IDR cholestérine
Sal.	2,27	nul	+
Lun.	2,8	+ 1,3 %	+
Thur.	1,75		+
Bré.	2,3	+ 6,5 %	+
Mal.	1,44		—
Jour.	1,8	+ 6	—
Dup.	3,	+ 1,2	—
Lan.	2,75		—
Bon.			—
Fed.			—

GOUTTE TOPHACÉE

	Cholesterolémie	Pouvoir cholestérolytiq.	IDR cholestérine	Cholesterol dans les tophi
Deg.	2,2	+ 8,2	+	0
Bat.	1,9			
Seg.	2,5	nul	+	+
Lau.	1,8			0
Cocc.	3,2	+ 9,3	+	+
Kon.	1,68			+

2° *Les lipides.* — Pour avoir une idée plus approfondie de l'état des lipides, il importe en outre de connaître la proportion, dans le sérum, de leurs fractions analytiques. Un déséquilibre entre ces proportions pourrait expliquer des modifications de solubilité de certaines d'entre elles. Enfin, les affinités pro-

téolipidiques sont également intéressantes à connaître. M. Machebœuf a établi en effet que, chez l'homme normal, lorsqu'on sépare la sérine et la globuline par addition de sulfate d'ammonium, les lipides sont entraînés en plus grande quantité par la sérine que par la globuline. Cet entraînement ne dépend pas d'ailleurs de la quantité respective de ces deux protides: l'albumine et le lipide forment un véritable complexe, dont l'étude a encore été peu pratiquée en pathologie, mais dont il peut être intéressant de noter les altérations.

Quatre cas ont été étudiés à ces divers points de vue.

— Les diverses proportions de fractions des lipides sont à peu près normales. Dans deux cas cependant, on note une diminution extrême des lécithines.

— La sérine entraîne une proportion à peu près normale de lipides; la globuline en entraîne plus qu'il n'est habituel de le constater: les deux complexes protéolipidiques ont une importance sensiblement égale.

Lipides de goutteux tophacés.

	1	2	3	4
Cholestérol total.....	1,3	1,15	2,26	2,29
— libre.....	0,39	0,39	0,93	0,83
Lipoïdes totaux.....	5,94	5,89	9,	10,78
Lécithines.....	Illisibles	Illisibles	1,16	1,29
Lipoïdes des albumines.....	2,16	2,07	2,6	4,
— des globulines.....	1,83	2,14	2,06	3,4
Albumines.....	44,2	43,8	42,86	36,2
Globulines.....	52,7	45,2	20,	34,9
Index L/A.....	4,8	4,7	6,	11,
Index L/G.....	2,7	4,71	10,3	9,7

Conclusions de la première Partie.

Des recherches qui viennent d'être rapportées, se dégage l'impression d'ensemble d'une tendance pathologique, plutôt que la notion d'un trouble précis.

Une hyperuricémie d'importance modérée est trouvée dans la majorité des cas de goutte, aussi bien dans la goutte aiguë que dans la goutte tophacée ; mais c'est là un trouble fréquent en pathologie. Il est trop fréquent, surtout dans des états voisins de la goutte, pour avoir une valeur diagnostique réelle. Il est trop peu marqué dans la goutte, pour avoir une importance prépondérante, dans l'explication des précipitations du tophus.

Si le sérum des gouteux dissout en moyenne moins d'acide urique que celui des sujets sains, ou d'autres malades, les différences apparaissent trop minimes, trop inconstantes, pour qu'on puisse en tirer d'importantes déductions.

Tout aussi décevante est l'étude des combinaisons de l'acide urique dans le sang. Des nombreuses hypothèses émises, aucune ne demeure. Nous avons particulièrement étudié l'acide urique combiné aux albumines du plasma. Bien que fréquente, son augmentation n'est pas toujours notée. Enfin, l'étude des protides plasmatiques ne montre rien d'anormal, l'étude des lipides ne révèle que des altérations trop disparates pour qu'on puisse en dégager un sens.

Il n'en demeure pas moins que, lorsqu'un trouble quelconque est relevé, s'il ne *suffit* jamais à lui seul à expliquer la précipitation urique, s'il ne lui paraît même pas *nécessaire*, son sens est toujours *favorable* à la constitution d'un dépôt.

DEUXIÈME PARTIE

LE MÉTABOLISME
DE
L'ACIDE URIQUE

CHAPITRE VI

LE METABOLISME DES NUCLEOPROTEINES

Dans ce qui précède, l'uricémie avait été envisagée sous un aspect en quelque sorte statique. Seuls avaient été étudiés son taux, la spécificité de son augmentation, certains facteurs susceptibles d'influer sur sa solubilité et sa précipitation.

Il est utile de rechercher maintenant si quelque trouble existe dans la goutte, atteignant le métabolisme de l'acide urique ou des corps dont il dérive.

Pour préciser ce que l'on peut attendre des moyens d'étude de ce métabolisme, il importe d'abord d'exposer, dans les notions que l'on a chez le sujet normal, la part qui revient actuellement aux hypothèses et aux données certaines.

Peu de questions ont subi d'aussi complets remaniements. Il était classique, au milieu du siècle dernier, de considérer l'acide urique comme un composé intermédiaire du métabolisme de toutes les matières azotées. Sa désintégration normale, pensait-on, aboutit à l'urée. Sur cette notion, Bouchard édifiait une conception de la goutte : « maladie par ralentissement de la nutrition ». La désintégration incomplète des matières azotées avait, comme conséquence, un défaut d'urée en même temps qu'un excès d'acide urique.

Ultérieurement, une série de travaux aboutirent à des notions bien différentes. Leur ensemble constitue

un tout si cohérent, qu'il est encore d'usage didactique. Cependant, depuis quelques années, ces notions elles-mêmes sont discutées.

Nous rappellerons d'abord brièvement les données classiques. La base en est la distinction de deux groupes parmi les matières azotées. Le métabolisme de chacun d'eux réalise un cycle fermé.

Ce sont, d'une part, les protides, constituant du protoplasma des cellules; le produit terminal de leur métabolisme est l'urée.

D'autre part, les nucléoprotéines, dont sont faits les noyaux cellulaires, aboutissent, une fois désintégrés, à l'acide urique, du moins chez l'homme.

Les détails de cette désintégration comportent des certitudes et une part d'hypothèse.

Les nucléoprotéines perdent, au cours de la digestion gastrique, une partie de leur complexe albumineux. Dans l'intestin, la trypsine les transforme en acide nucléique, qui est résorbé. Ces points bien établis, peuvent être aisément vérifiés. Il est en outre certain que la désintégration de l'acide nucléique a l'acide urique pour aboutissement terminal. Horbaczewski démontra ce fait en 1889. Dans une expérience classique, il mit à digérer à l'air de la pulpe de rate de veau et retrouva l'acide urique parmi les produits de désintégration. D'innombrables expériences confirment ce fait en montrant que l'ingestion d'aliments riches en nucléoprotéines accroît l'excrétion de l'acide urique.

Mais la nature exacte des corps intermédiaires entre l'acide nucléique et l'acide urique demeure encore hypothétique. Des recoupements justifient néanmoins certaines suppositions. Tout d'abord, les analyses de Kossel, de Levenne, confirmées par les synthèses de

Fischer, ont permis d'isoler une série de corps qu'il peut être logique de considérer comme intermédiaire entre l'acide nucléique et l'acide urique.

Les *acides nucléiques*, encore nommés polynucléotides, sont composés de plusieurs corps complexes dénommés nucléotides.

Les *nucléotides* comprennent eux-mêmes trois groupes de substances :

— des substances azotées appartenant au groupe des purines et des pyrimidines;

— un groupe hydrocarboné (pentose pour les nucléotides végétaux, hexose pour les nucléotides animaux) ;

— l'acide phosphorique.

On connaît, sous le nom de *nucléosides*, des combinaisons du noyau purique ou pyrimidique avec le corps hydrocarboné, sans acide phosphorique. Enfin, les *purines* se groupent elles-mêmes en méthylpurines, aminopurines et oxypurines, selon qu'à leur groupement caractéristique se trouvent adjoints des radicaux méthyl, amine, des oxydyles.

C'est sous une forme oxydée, la « trioxypurine », ou acide urique, que s'éliminent principalement les purines chez l'homme. Les autres purines n'existent en effet dans l'urine qu'à l'état de traces : hypoxanthine, guanine, adénine, allantéidine.

Tous ces corps ont été étudiés et rattachés les uns aux autres par la voie d'analyses et de synthèses, mais cela *in vitro* seulement. On ne les a jamais caractérisés dans le sérum.

C'est donc en transposant de l'éprouvette à l'animal que l'on donne le schéma bien classique de la désintégration des nucléoprotéines.

Nucléo-Protéine
Nucléine albumine
Acide nucléique albumine
Nucléoside acide phosphorique
Purines et pyrimidines groupement hydrocarboné

Ce schéma semble justifié par l'existence, dans les tissus, de diverses diastases.

Levenne, en effet, a trouvé dans les extraits d'organes trois ferments :

la nucléinase,
la nucléotidase,
la nucléosidase,

susceptibles d'effectuer les transformations des corps précédents, les uns dans les autres, jusqu'au stade de purine.

D'autre part, la désamination, la déméthylation, l'oxydation, sont des processus courants dans l'organisme. La filiation des dérivés des nucléoprotéines semblerait donc solidement établie. Mais l'interprétation classique des faits appelle une réserve.

Les diastases ont en réalité une action sur une *liaison* de la molécule de l'acide nucléique, l'ordre dans lequel ces liaisons sont rompues, et, par suite, la nature des corps intermédiaires entre l'acide nucléique et l'acide urique est tout à fait inconnue. Seuls sont certains le point de départ (l'acide nucléique) et l'aboutissant (l'acide urique).

Une remarque s'impose à ce sujet : seuls l'homme, le singe supérieur (et peut-être une certaine race de chien dalmate, d'après Bénédict et Gideon Wells) ne poussent la désintégration des nucléoprotéines que jusqu'à l'acide urique.

Des dérivés possibles de l'acide urique passent bien dans les urines humaines, mais en quantité minime. Ils sont vraisemblablement d'origine alimentaire. Au contraire, la plupart des mammifères se comportent différemment; la désintégration des purines est chez eux plus poussée, l'azote dérivé des nucléoprotéines s'élimine sous forme d'allantoïdine.

Enfin, chez l'oiseau et le reptile, c'est la totalité des matières azotées qui s'élimine sous forme d'acide urique. A l'acide urique, dérivé des nucléoprotéines, s'ajoute un acide urique de synthèse, formé à partir des dérivés de l'azote uréique.

Ces différences expliquent les difficultés de l'expérimentation rencontrées dans l'étude du métabolisme des nucléoprotéines.

Il résulte de cet exposé que, classiquement, tout l'acide urique provient de certains aliments qui renferment obligatoirement des noyaux puriques; ce sont, avant tout, les aliments riches en nucléoprotéines (thymus, pancréas, laitances); une notable quantité provient aussi des purines qui existent à l'état libre dans certains tissus, tel le muscle, riche en oxypurine (xanthine), certains végétaux riches en méthylpurines (thé, café, cacao).

Deux notions viennent modifier le schéma que nous venons d'exposer.

D'une part, on connaît l'existence d'un acide urique d'origine endogène. Cette notion demeure d'ailleurs compatible avec l'hypothèse du cycle fermé des nucléoprotéines.

De plus, des travaux récents ont établi qu'à côté des purines dérivées des nucléoprotéines il existe une part importante de purines de synthèse. Elles sont formées à partir de composés azotés. Cette notion détruit donc la notion jusqu'ici admise, du cycle fermé des nucléoprotéines.

Acide urique endogène.

Burian et Schur ont montré que l'élimination urinaire des purines persiste chez les sujets mis à un régime dépourvu de tout apport alimentaire en purines.

Il y a donc une partie de l'acide urique éliminé dans les urines dont l'origine est endogène.

L'importance de l'élimination urinaire d'origine endogène varie d'individu à individu, mais semble constante chez un même sujet.

Son taux, déterminé chez un sujet exclusivement nourri d'hydrates de carbone et de graisses (le nombre de calories étant suffisant), varie de 0,266 à 0,832 d'acide urique par vingt-quatre heures.

On admet généralement, à la suite de Burian, que cet acide urique a une double origine; elle dérive d'une part du catabolisme nucléaire, d'autre part de l'hypoxanthine et de l'acide inosique existant dans le tissu musculaire.

L'excrétion de l'acide urique endogène est augmentée par un certain nombre de facteurs. Tels sont l'exercice musculaire (Burian, Leathes), la fièvre (Leathes : après absorption de vaccin antityphique). Plus spéciale est l'augmentation de l'excrétion de l'acide urique endogène sous l'influence des variations de régime, en dehors bien entendu de tout apport purique. Buran et Schur n'avaient pas vu ces variations. Folin, Hopkins, Hope démontrent leur existence à condition que les variations du régime soient suffisamment accentuées. Tel est, par exemple, le passage du jeûne prolongé (six jours) à une alimentation riche en hydrates de carbone.

L'importance de l'élimination de l'acide urique et la prolongation de son excrétion au cours du jeûne ont été données depuis longtemps comme un argu-

ment en faveur de la possibilité de synthèse d'acide urique. La quantité excrétée dépasse en effet celle qui peut provenir des purines du corps, même si l'on admet avec Burian l'importance de l'hypoxanthine musculaire.

Acide urique de synthèse.

L'étude de l'acide urique endogène pouvait déjà permettre de soupçonner la possibilité d'une synthèse des purines. L'existence de cette synthèse a été démontrée par Terroine et ses collaborateurs.

L'acide urique ou l'allantoïdine (qui a, nous l'avons vu, la même signification chez les mammifères que l'acide urique chez l'homme) peuvent se former dans l'organisme en dehors de tout apport de nucléoprotéines. Cette synthèse peut résulter d'un apport d'une forme quelconque d'azote aussi bien que d'un catabolisme endogène, indépendant des nucléoprotéines.

Plusieurs expériences ont démontré ces faits.

C'est, tout d'abord, l'étude de l'excrétion azotée au cours des changements de régime. Un lot de porcs est placé à un régime constant, exclusivement glucidique, et réduit ainsi à la dépense azotée endogène. Celle-ci étant stabilisée, on substitue à l'alimentation hydrocarbonée une alimentation azotée de même valeur énergétique, riche en protéine et dépourvue de nucléoprotéine. On voit croître alors l'excrétion des purines, au même titre que le rejet azoté total, bien que l'apport nouveau n'ait comporté que de l'azote protéique.

Une autre preuve de la synthèse des purines est fournie par l'étude comparative du rapport $\frac{\text{N purine}}{\text{N total}}$ dans les urines et dans les tissus. Chez le rat, par exemple, le rapport est de 0,13 dans les urines, 0,02

dans les tissus. Cette disproportion se maintient lorsque l'animal est au minimum azoté endogène, sans qu'il y ait le moindre appauvrissement des tissus en corps puriques. C'est donc que, pour une part, les corps puriques urinaires résultent d'une synthèse.

Enfin, une preuve directe de la synthèse des matières puriques à partir des matières protéiques est donnée par les expériences d'inanition. Si l'on dose chez un lot d'animaux au jeûne le N purique excrété et le N purique contenu dans l'organisme au moment de la mort, le total est de beaucoup supérieur au N purique dosé dans le corps de témoins identiques avant le jeûne. Il y a donc eu, pendant la durée du jeûne, une formation de purines qui peut uniquement s'expliquer par un mécanisme de synthèse.

Ces faits montrent donc que chez les mammifères l'excrétion purique n'est pas seulement en rapport avec le catabolisme des nucléoprotéines. Les purines peuvent se former à partir de matières protéiques, aussi bien celles qui proviennent de l'alimentation que celles qui constituent les tissus.

CHAPITRE VII

LE METABOLISME DES PURINES CHEZ LES GOUTTEUX

On a souvent cherché à mettre en évidence chez le goutteux un trouble du métabolisme des purines.

Il serait particulièrement intéressant de pouvoir saisir des altérations pathologiques portant sur l'état des composés intermédiaires entre les nucléoprotéines et l'acide urique.

Seule — nous l'avons vu, chap. IV — la méthode de Tannhauser et Czoniczer permet de doser comparativement dans le sérum l'acide urique et une fraction dite « purines combinées », que l'on peut considérer comme représentant globalement ces composés intermédiaires. Malheureusement, cette méthode a donné des résultats discordants aux auteurs qui l'ont appliquée. (Labbé et Costes.)

L'étude comparée de l'azote purique total et de l'azote urique dans les urines donnerait aussi des notions importantes sur le métabolisme des purines chez le goutteux.

Le rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{purines totales}}$, qui est chez le sujet normal de 70%, est souvent plus bas chez le goutteux (51%-32% [M. Labbé.]) Ce trouble, qui semblerait indiquer une insuffisance des oxydations, est, lui aussi, inconstant.

Il semble donc qu'actuellement on doive se contenter de données plus grossières.

Elles visent uniquement à connaître les modifications imprimées par un apport de purines au produit

terminal de leur métabolisme, l'acide urique. Les méthodes employées sont assez disparates. On peut, semble-t-il, grouper sous quatre chefs les résultats obtenus :

- le taux de l'acide urique endogène,
- l'effet sur l'uricémie d'un apport extérieur de purines,
- le rythme de l'élimination urinaire de l'acide urique sur l'influence de cet apport exogène,
- la proportion d'acide urique éliminé rapporté au chiffre d'acide urique absorbé.

1° *Le taux d'acide urique endogène* est aisément déterminé. Il répond au chiffre d'acide urique excrété par le sujet mis un certain temps au régime apurinique.

Rappelons que, chez le sujet sain, l'acide urique endogène, variable d'un sujet à l'autre (entre 0 gr. 80 et 0,25 de N purique), est constant chez les même sujet. Ces notions établies par Burian et Schur sont confirmées par Walker Hall. Il trouve des chiffres voisins et donne comme taux normal d'acide urique endogène 0,50 par jour. Chez le goutteux, le taux de l'acide urique endogène serait diminué; Walker Hall note 0,45, Brugoch et Schittenhelm confirment cette notion chez 80% des goutteux.

De plus, chez le goutteux, le taux de l'acide endogène serait instable.

M. Labbé insiste également sur la diminution de l'excrétion de l'acide urique endogène chez le goutteux. Il cite les chiffres de 0,32, 0,19, 0,15, 0,04 d'élimination quotidienne.

2° *L'influence de l'apport extérieur des purines sur le taux de l'uricémie* a été étudié par deux méthodes.

L'acide urique sanguin est dosé après injection d'acide urique solubilisé dans la piperazine, la lithine,

la lyzidine. Ou bien les variations de l'uricémie sont étudiées après l'ingestion de purines.

Les résultats obtenus varient avec les auteurs :

Chez le sujet normal, Denis ne trouve aucune modification de l'uricémie à la suite d'un régime riche en purines. Pratt s'inscrit en faux contre cette assertion.

Chez le goutteux, Walker Hall note, au cours d'un régime riche en purines, l'élévation de l'uricémie, qui passe de 34 à 55 mgr. (par litre de sérum). Pratt confirme ces résultats.

Anglio et Anglesio constatent qu'après ingestion d'acide urique, l'uricémie croît plus nettement et plus longtemps chez le goutteux que chez le sujet sain.

Les divergences s'expliquent aisément si l'on remarque la diversité des méthodes employées. C'est ainsi que Walker Hall, Mac Clure, Pratt étudient l'influence d'un régime riche en purines longtemps poursuivi. Ailleurs, ils font ingérer une seule dose de nucléinate de soude; Pratt administre de l'hypoxanthine...

L'uricémie est déterminée tantôt quelques heures après l'apport de purines, tantôt après quelques jours.

Ces remarques permettent de dégager des conclusions d'ensemble.

Les régimes suivis longtemps entraînent l'hyperuricémie chez les sujets sains, comme chez les goutteux.

L'apport exogène momentané n'a sur l'uricémie qu'une influence passagère (de quelques heures dans certains cas). Elle peut n'être pas saisie par ceux qui dosent l'uricémie toutes les vingt-quatre heures, par exemple.

Enfin, si les chiffres moyens donnés par les auteurs sont légèrement différents chez les goutteux et chez

les sujets normaux, on voit toujours chevaucher les taux extrêmes.

3° *Le rythme de l'élimination urinaire de l'acide urique d'origine exogène* est étudié par des méthodes analogues. Elles suivent les effets de l'ingestion et des injections de nucléoprotéines ou de leurs dérivés.

Les recherches sont innombrables depuis celles de Vogt (1901), les premières en date. Quelles que soient les variantes des moyens d'études, Reach, Soetber, Pollak, Mallory, Walker Hall, van Noorden et Schlieff, Marcel Labbé, Umber et Escudero concordent sur un point. Chez le gouteux, l'élimination de l'acide urique, résultant d'un apport exogène, est plus lente que chez le sujet sain.

Ce fait, retrouvé par tous les auteurs, ne semble néanmoins pas être suffisamment constant pour avoir une valeur pathognomonique.

Magnus Lévy et Mac Clure ont rapporté des observations de gouteux qui éliminent parfaitement l'acide urique exogène.

Pratt note dans certains cas de goutte une élimination tout à fait normale de l'acide urique, alors que dans le sang le taux élevé de l'uricémie persiste anormalement.

En dépit de ces exceptions, le ralentissement de l'excrétion de l'acide urique exogène semble généralement admis dans la goutte.

4° *La proportion d'acide urique éliminé rapportée à celle de l'acide urique ingérée*, en d'autres termes le bilan proprement dit de l'acide urique, a donné lieu à des constatations beaucoup plus divergentes.

Gudzent avait cru autrefois que la totalité des purines injectées était retrouvée dans les urines. Cette opinion a été unanimement infirmée depuis. L'accord ne règne plus lorsque l'on cherche à fixer l'importance

de la déperdition des purines. Il est plus délicat encore de préciser la limite d'une excrétion insuffisante, si l'on compare le goutteux au sujet sain. Dans l'ensemble, en effet, le goutteux semble éliminer les purines d'une façon moins complète que le sujet sain.

Le tableau suivant montre d'ailleurs les larges variations de ce trouble.

Auteur	Méthode employée	le goutteux	Témoin
Tannhauser et Bommes. . .	injection d'adénosine	éliminat. nulle	75 à 82 %
Haft.	injection ss. cut. d'ac. urique	41 %	80 %
Umber.	injection d'urate de piperazine	8 à 24 %	94 %
Mac Clur . . .	injection d'ac. urique	44 %	22 à 134 %
Escudero. . . .	ingestion de ris de veau	46 à 34 %	54 à 400 %
Pratt.	—	3 à 400 % (moyenne 20 %)	21 à 74 % (moyenne 38 %)

Ces données sont confirmées par Van Noorden et Schlipp, qui dosent l'acide urique excrété, après l'absorption de 700 gr. de viande.

Marcel Labbé trouve des résultats analogues et, de plus, précise que, dans certains cas, à la suite de l'ingestion de viande, l'élimination d'acide urique diminue.

Ces constatations ne sont pas unanimement confirmées. Walker Hall notamment insiste sur le fait que, chez le goutteux, l'excrétion d'acide urique est retardée mais n'est pas diminuée. Il donne à ses sujets un repas riche en purines (0 gr. 620) et constate que la moitié (0,300) en est éliminée en six à dix heures chez le sujet sain, en quarante-huit à soixante-douze heures chez le goutteux.

On devine les raisons de ces divergences. L'établissement des bilans puriques se heurte à un grand nom-

bre d'obstacles. Les uns sont communs à toutes les études de bilans. C'est ainsi qu'il importe de toujours choisir des sujets comparables en précisant notamment l'état du rein et du foie, et, lorsqu'il s'agit de goutteux, l'existence de tophus, la proximité des crises. D'autres difficultés sont propres à l'étude des nucléoprotéines. L'importance de la purinolyse intestinale, bien mise en évidence par Tannhauser, est une cause d'erreur importante dans toute épreuve comportant l'ingestion de purines. La destruction des purines est souvent marquée ; elle est très inégale selon les sujets.

Les éliminations extrarénales de l'acide urique, encore assez mal précisées, sont une autre cause d'erreur.

La bile semble une voie d'élimination importante.

Gudzent, dans la bile vésiculaire d'opérés, note 0,026 à 0,088 d'acide urique par litre.

Bergami, chez le chien, Marsuda, chez le lapin, montrent que le taux de l'acide urique s'élève dans la bile après injection intraveineuse d'acide urique.

Les glandes gastriques et intestinales sont également une voie possible d'élimination, encore que la concentration en acide urique soit très faible dans le suc gastrique (0,005 à 0,012 par litre, d'après Lucke).

Les fèces en renferment 0,023 à 0,064 (Galdi, Apiani, Bartoletti).

Il n'est pas jusqu'à la sueur (0,007 à 0,002 par litre, Saïki, Almanson et Talbert), la salive (0,05, Maupetit, Smelianski et Pazel), le mucus nasal (0,095, Smelianski et Pazel) qui ne puissent éventuellement devenir une voie très accessoire d'élimination d'acide urique.

Bien qu'isolément peu importantes (sauf pour ce qui est de la bile), toutes ces éliminations extrarénales de l'acide urique finissent, en s'additionnant,

par ne plus être négligeables, d'autant que l'élimination urinaire elle-même n'est pas, en chiffre absolu, considérable.

Enfin, dernier écueil, le choix même du composé purique introduit dans l'organisme n'est pas sans importance.

Nous avons vu les multiples réaction diastasiques nécessitées par leur désintégration avant d'aboutir à l'acide urique. La succession même de ces réactions est encore hypothétique. Les épreuves un peu complexes que l'on utilise souvent mettent en œuvre ces actions; elles se trouvent explorées au même titre que la perméabilité rénale, que le pouvoir fixateur des tissus.

En somme, il semble que des épreuves visant à étudier les bilans uriques, il faille surtout s'efforcer de retirer une impression générale. Des résultats globaux importent plus que de trop grandes précisions. Dans leur établissement, l'interprétation hasardeuse risquerait d'avoir une trop large part.

Recherches personnelles.

L'établissement des bilans uriques fut conduit de la manière suivante :

Le sujet en observation est mis à un régime lacto-végétarien et l'on note chaque jour ses éliminations uriques. On observe une baisse progressive quoique souvent irrégulière du taux éliminé. Après cinq à huit jours en moyenne, les éliminations se stabilisent à un taux constant. On fait prendre alors au sujet à jeun 200 gr. de ris de veau, en sus de sa ration habituelle, et l'on note parallèlement les variations de l'uricémie et de l'uricurie jusqu'à leur retour au taux initial.

Nous ne nous dissimulons pas les nombreuses cri-

tiques qui peuvent être faites à cette épreuve. Le taux d'élimination constante, considéré comme résultant de l'élimination de l'acide urique endogène, ne représente pas exclusivement cette portion d'acide urique. Le régime suivi, s'il est dépourvu de purines, comporte néanmoins une certaine part d'azote, source possible de purines de synthèse.

L'ingestion de ris de veau n'a certainement pas entraîné chez tous les sujets une égale absorption de nucléoprotéines : l'obstacle du « bilan faussé » par le facteur intestinal souligné par Tannhauser n'est pas évité dans notre épreuve. Enfin, l'élimination rénale de l'acide urique est seule explorée, et nous avons vu que les autres voies d'élimination sont loin d'être négligeables.

Nous avons vérifié l'intégrité des fonctions rénales (urée, p.s.p., Ambard); nous avons choisi des malades ne souffrant d'aucune affection intestinale; nous avons imposé des ingestions liquides constantes pour obtenir une diurèse égale.

Ainsi établie, cette épreuve permet certaines comparaisons entre les sujets sains et les goutteux, au moins quant à l'allure générale des courbes obtenues.

Chez tous les sujets sains, les courbes sont semblables. Après cinq à huit jours, le minimum d'excrétion est atteint, variant entre 0,20 et 0,50. (L'existence de telles variations d'un sujet à l'autre dans l'élimination minimum d'acide urique avait déjà été signalée par Burian.) L'absorption de ris de veau entraîne une élévation de l'uricémie qui atteint son maximum aux environs de la sixième-huitième heure. L'uricémie rejoint son taux antérieur après vingt-quatre à trente heures.

L'élimination de l'acide urique est notablement influencée. Elle s'accroît considérablement dès le premier jour. Elle atteint son maximum au premier ou au deuxième jour et rejoint son taux antérieur en trois à quatre jours. Elle s'y maintient ensuite.

Chez le gouteux, les courbes obtenues sont différentes. Avant l'absorption de ris de veau, le taux d'élimination constant et minimum d'acide urique est réalisé dans les mêmes délais que chez le sujet sain.

Les taux d'acide urique dit endogène sont comparables à ceux du sujet sain.

Après l'absorption du ris de veau, l'accroissement de l'uricémie se fait à peu près comme chez le sujet sain.

Par contre, l'élimination urinaire se fait de façon bien différente.

Il faut opposer ce que l'on observe chez le gouteux tophacé sans crise, chez le gouteux tophacé souffrant de crises subintrantes, chez le gouteux sans tophus .

1° *Chez le gouteux tophacé en dehors de toute crise* (même lorsque le rein semble sain, par ailleurs), le jour de l'absorption du ris de veau, l'élimination d'acide urique diminue notablement. Les jours suivants l'élimination s'accroît, mais très irrégulièrement. Un jour considérable, elle baisse le lendemain, pour remonter ensuite. Il faut une semaine au moins pour que l'acide urique urinaire rejoigne le taux d'élimination endogène minima.

2° *Chez le gouteux tophacé sujet à des crises subintrantes*, l'élimination de l'acide urique est entièrement différente. Après un mois de régime constant,

les éliminations demeurent irrégulières, on ne peut déterminer le taux minimum d'élimination endogène.

L'absorption de ris de veau provoque bien une hyperuricémie, mais les variations de l'élimination d'acide urique urinaire qui en résultent ne dépassent pas les variations observées spontanément.

3° *Chez le goutteux sans tophus* (mais ayant présenté des crises nettes), les résultats sont variables.

Dans deux cas, chez des sujets ayant des crises espacées, la courbe d'élimination recherchée à deux mois de la dernière crise est identique à celle que l'on a notée chez les goutteux tophacés typiques; mêmes variations de l'uricémie, même retard à l'élimination d'acide urique.

Il est à noter que les malades n'ont pas encore un seul tophus deux ans après l'épreuve.

Chez deux autres goutteux sans tophus, l'épreuve pratiquée loin des crises montre que l'acide urique s'élimine comme chez le sujet sain.

Enfin, dans un cas, nous avons pu observer les effets d'une crise de goutte aiguë sur les éliminations. Le malade était depuis huit jours au régime végétarien et éliminait l'acide urique au taux constant minima lorsque survint la crise. Nous pûmes vérifier la réalité de la décharge d'acide urique qu'il est classique de signaler en pareil cas.

Huit jours après, l'acide urique urinaire ayant rejoint le taux antérieur et minimum, le ris de veau fut administré. La variation de l'uricémie qui en résulta atteignit une ampleur que nous n'avons jamais trouvée. Dans les urines du premier jour, on note la diminution de l'élimination comme dans la plupart de nos cas de goutte. Les deux jours suivants, l'élimination d'acide urique fut importante et rejoignit rapidement son taux minimum antérieur.

Chez certains obèses, chez des diabétiques, des eczémateux, les courbes obtenues ont parfois une allure voisine de celle des gouteux tophacés. Le taux minimum d'excrétion endogène est atteint dans les délais habituels.

L'absorption de ris de veau entraîne une élévation normale de l'uricémie.

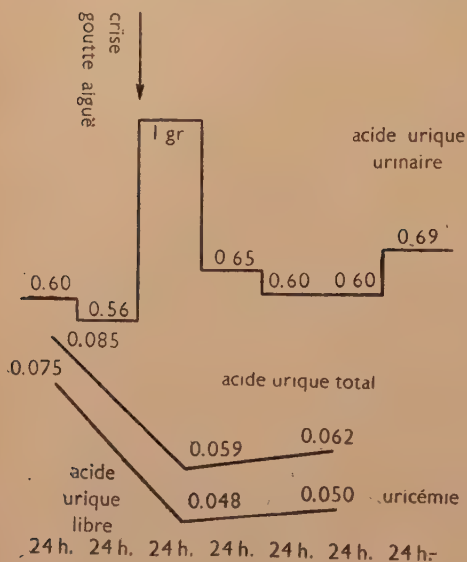
L'élimination urinaire de l'acide urique n'est pas aussi rapide que chez le sujet sain. Mais elle n'est jamais semblable à celle du gouteux tophacé. On n'observe ni la baisse de l'élimination du premier jour, ni l'oscillation dans les éliminations des jours suivants, ni la longue durée nécessaire pour rejoindre le taux de l'élimination minimum.

Les perturbations métaboliques établies avec certitude dans la goutte portent donc uniquement sur le mode d'élimination de l'acide urique. Aucune indication ne peut être tirée de l'étude des courbes d'uricémie. Le caractère même du trouble observé évoque l'idée de son origine rénale.

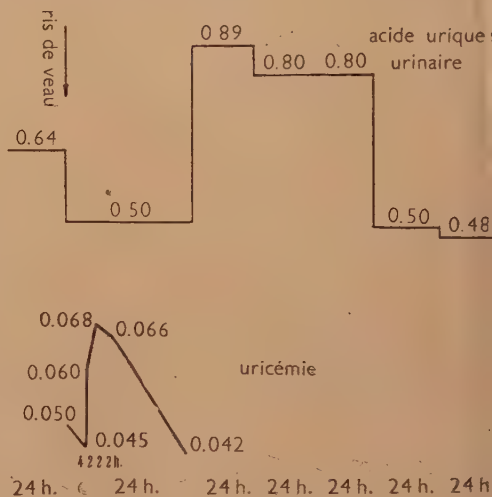
En effet, lorsqu'un trouble est noté, c'est toujours un retard de l'élimination urique.

Un obstacle rénal peut fort bien expliquer l'existence de l'hyperuricémie chez le gouteux. Un régime riche en purines, longtemps observé, entraîne chez le gouteux une élévation de l'uricémie, comme l'a établi Walker Hall. Il est d'ailleurs de constatation courante que la diététique, si elle ne guérit pas la goutte, permet dans une certaine mesure d'atténuer l'hyperuricémie. De plus, nous avons dit la possibilité de synthèse des purines à partir de composés azotés différents des nucléoprotéines. Tout régime riche en azote peut donc être, en fin de compte, susceptible d'accroître l'apport urique. Que le rein demande un plus grand délai pour éliminer l'acide urique, il en résul-

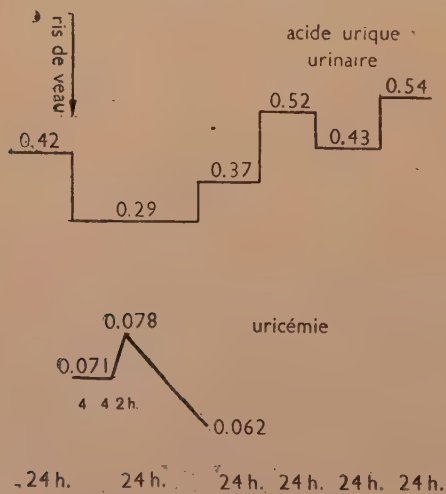
LUN... GOUTTEUX SANS TOPHUS crise de goutte aiguë



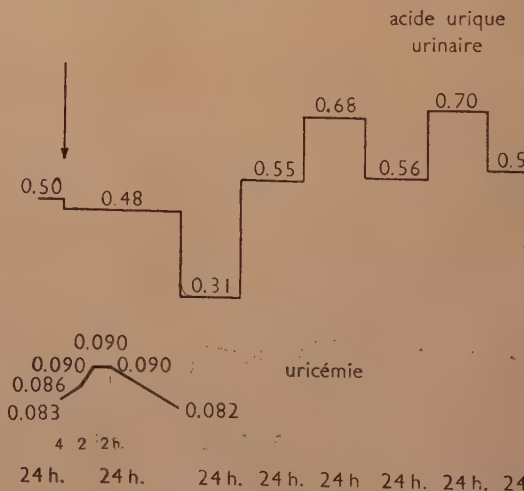
LUN... GOUTTEUX SANS TOPHUS



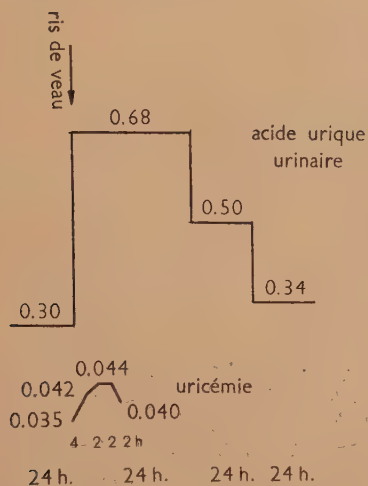
THU... GOUTTEUX SANS TOPHUS



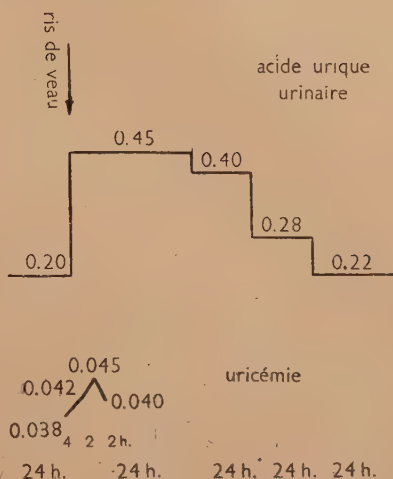
COCC... GOUTTE TOPHACÉE



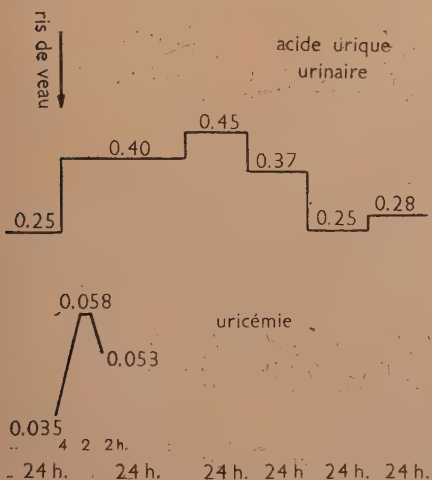
FL... SUJET NORMAL



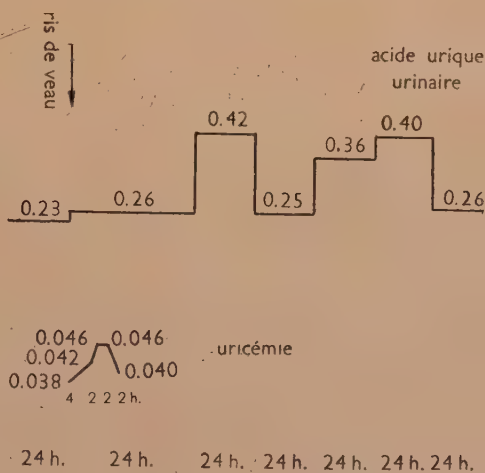
MAR... SUJET NORMAL



COUR... SUJET NORMAL



LET... OBÈSE



tera une rétention suffisante pour avoir un retentissement humoral important. C'est ce qui se passe sans doute chez le goutteux.

Garrod avait émis une hypothèse voisine. Pour lui, l'obstacle rénal était le fait premier. L'hyperuricémie qui en résulterait aboutissait, par suite de la sursaturation du sérum, à la précipitation tissulaire.

Nous avons vu les multiples arguments qui s'opposent à la dernière de ces propositions. Si le trouble rénal suffit bien à expliquer l'hyperuricémie, l'hyperuricémie dans les limites observées en clinique ne peut expliquer la précipitation.

De plus, il est difficile d'admettre le caractère primitif du trouble rénal lui-même. La notion de néphropathie métabolique développée par notre Maître, le Professeur Abrami, permet de l'interpréter d'une façon beaucoup plus judicieuse. L'altération rénale, comme les autres atteintes parenchymateuses, relèverait de l'altération tissulaire goutteuse. « L'imperméabilité du rein à l'acide urique est un trouble spécifiquement goutteux. Elle n'est probablement que le reflet au niveau du rein de la viciation d'ordre physico-chimique, qui, dans la goutte, semble frapper les tissus mésenchymateux pour y favoriser la précipitation uratique... mais, alors que les altérations des autres tissus ne comportent souvent pas de conséquences fâcheuses, celle qui touche les reins sont vite appréciables et en raison de la fragilité plus grande de cet organe et aussi parce que l'examen comparatif du sang et des urines permet de mieux apprécier les troubles de son fonctionnement. » (Abrami et Lichtwitz, Congrès de Vittel, 1935.)

L'existence d'un trouble analogue, mais beaucoup moins marqué, que l'on observe chez les obèses, les diabétiques, les eczémateux confirme cette manière de voir.

Cette conception a l'avantage de donner de l'hyperuricémie goutteuse une explication conforme aux faits que nous avons antérieurement étudiés : l'absence de spécificité de l'hyperuricémie, son faible degré rapporté aux possibilités de dissolution dans le sérum, l'impossibilité de lui attribuer la précipitation urique. Cette conception donne à l'hyperuricémie sa véritable valeur : elle apparaît dans la goutte comme un symptôme secondaire.

On est donc amené, pour expliquer la précipitation urique, à chercher l'existence d'une lésion tissulaire, d'une lésion locale.

TROISIÈME PARTIE

L'ACIDE URIQUE
DANS
LES TISSUS

CHAPITRE VIII

ANALYSE OPTIQUE DES CRISTAUX DES TOPHI

Tous les auteurs qui ont examiné un tophus au microscope ont noté l'existence de petits cristaux aciculaires. Leur présence est constante dans le tophus. Le cholestérol, les sels calcaires, sont des éléments contingents.

Ces cristaux aciculaires ont été maintes fois étudiés. Tennant et Pierson ont démontré, les premiers, qu'ils contiennent de l'acide urique. Foucroy et Wollaston (1797) confirment cette découverte et précisent qu'il s'agit d'urate de soude.

Telle est également l'opinion de Garrod. Il rappelle que ces cristaux donnent à la fois la réaction de la murexide caractérisant l'anion urique, et colorent la flamme en jaune, comme le sodium.

Dans son travail sur la goutte, Garrod donne, des cristaux aciculaires, une image vue en lumière polarisée. Il rapproche cet aspect des fines aiguilles que réalise la cristallisation de l'urate. (Fig. 2.)

Des analyses nombreuses et classiques confirmèrent depuis ces données.

Lorsqu'on lit les auteurs plus récents, on est frappé de l'incertitude qui semble régner quant à la nature exacte des cristaux aciculaires. Les termes d' « uriques », d' « uratiques » sont indifféremment employés.

Il importe d'étudier avec précision ces cristaux aci-

culaires, dont la présence est le seul élément constant du tophus.

Nous avons cru devoir entreprendre cette étude à l'aide de méthodes empruntées à l'*optique*.

La taille extrêmement minime des cristaux les rend impropres à toute analyse chimique précise. De plus, il est difficile de les obtenir à l'état isolé. Ils sont toujours plus ou moins inclus dans une gangue de matière organique. On ne peut jamais être sûr que des réactions chimiques délicates (celles du Na notamment) ne caractérisent en réalité des constituants de cette gangue organique.

1° Le simple examen en *lumière polarisée* montre que ce sont des cristaux très réfringents et très biréfringents, allongés, fusiformes, « aciculaires », comme les avait vus Garrod.

Ils s'éteignent suivant leur longueur, c'est-à-dire quand celle-ci coïncide avec la section principale des Nicols.

L'allongement optique des cristaux est négatif, c'est-à-dire que la direction suivant laquelle l'indice de refraction est le plus petit coïncide avec l'allongement des cristaux.

Le plan des axes optiques des cristaux d'acide urique est parallèle à la face d'aplatissement des cristaux. Cette face peut être prise pour base [p (001)].

On ne peut orienter ces cristaux en lumière convergente de façon à pouvoir déterminer l'écartement des axes optiques. Ces cristaux sont en effet trop petits. *Il est pas suite impossible de savoir s'ils sont optiquement positifs ou négatifs.*

A première vue, ces caractères évoquent bien plus les fines aiguilles d'urate de soude que les cristaux en



FIG. 1. (IMITÉE DE GARROD).
Cristaux rectangulaires d'acide urique
précipités au cours de l'épreuve du fil.



FIG. 2. (IMITÉE DE GARROD).
Les cristaux aciculaires du tophus
vus en lumière polarisée.



FIG. 3. (D'après Gaubert). — Interprétation des faces courbes des cristaux.

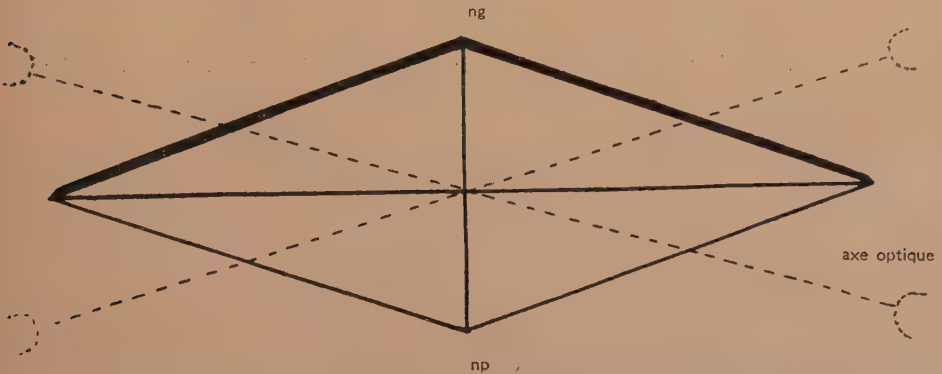


FIG. 4. — Schéma d'un cristal d'acide urique ayant subi l'allongement suivant $n p$.

tables orthorhombiques ou rectangulaires d'acide urique obtenus artificiellement. (Fig. 1.)

Mais ce simple aspect ne saurait entraîner la certitude absolue.

La forme d'un cristal dépend des conditions de cristallisation, et n'est nullement caractéristique de la nature d'un corps.

De plus, les cristaux sont aciculaires, en forme de fuseau, et n'ont pas, comme généralement les urates, des extrémités limitées par des surfaces planes.

L'allongement optique des cristaux d'urate est négatif, mais ce n'est pas là une caractéristique suffisante.

D'autres recherches sont nécessaires.

2° Des cristaux aciculaires obtenus par ponction d'un tophus, et montés dans l'huile de vaseline, sont portés progressivement à 220° sur platine chauffante.

L'opération est suivie au microscope.

A aucun moment, l'aspect des cristaux ou leurs propriétés optiques ne sont modifiés. On peut déduire de ce fait une conséquence importante : *ces cristaux ne comportent aucune eau de cristallisation.*

Or, les urates contiennent toujours de l'eau de cristallisation. Lorsqu'on les chauffe aux environs de 100-110°, on observe très nettement le départ de cette eau. Les cristaux s'effritent, se ternissent; leurs bords deviennent moins nets. L'acide urique, au contraire, à condition qu'on le fasse cristalliser au-dessus de 20°, ne renferme pas d'eau de cristallisation. (Gaubert.)

Nous avons maintes fois vérifié ce fait. Ces constatations rendent très suspectes l'assimilation des cristaux aciculaires des tophus à l'urate de soude.

3° Nous avons cherché à déterminer l'indice de réfraction des cristaux aciculaires du tophus. Leur taille rend cette opération malaisée. Elle n'est possible que par l'étude de la frange de Becke. Rappelons-en les propriétés.

Lorsque deux corps de réfringence inégale sont en contact, la réflexion de la lumière transmise détermine, à leur surface de contact, l'apparition d'une frange blanche. Il faut, pour bien l'apercevoir au microscope, utiliser un fort objectif, baisser le condenseur, interposer un seul Nicol. Quand on monte l'objectif du microscope, la frange blanche se déplace du milieu le moins réfringent, vers le milieu le plus réfringent. Quand on abaisse l'objectif, la frange de Becke se déplace en sens inverse. C'est là, remarquons-le, un phénomène bien connu des histologistes, qui l'utilisent pour distinguer, dans les coupes, les globules de graisse des bulles d'air.

Pour déterminer l'indice de réfraction de cristaux de très petite taille, il suffit d'inclure ceux-ci dans une gamme de liquides d'indices différents, et d'observer la frange de Becke.

On aura, auparavant, orienté le cristal grâce au Nicol, de manière à étudier séparément ses deux indices de réfraction, suivant ses directions n_g et n_p .

Avec les cristaux aciculaires des tophi, on trouve que le petit indice est à peu près égal à celui du nitrobenzène (indice 1,55); le grand indice est légèrement supérieur à l'iodure de méthylène (indice 1,74).

Les urates de soude ont des indices très nettement inférieurs à ces deux chiffres.

L'acide urique a des indices identiques.

4° Une dernière épreuve consiste à déterminer les réactions colorées des cristaux aciculaires.

M. Gaubert a montré que certains cristaux dissous dans une solution très diluée ($\frac{1}{1.000}$) de colorants

particuliers, et soumis ensuite à une recristallisation, absorbent certains d'entre ces colorants. Cette absorption est caractéristique du cristal. Il ne s'agit pas d'une inclusion du colorant, mais bien d'une véritable « solution solide » du colorant dans le cristal. Les cristaux ainsi colorés présentent en effet le phénomène du polychroïsme.

Le rouge neutre permet de distinguer l'acide urique des urates : il ne colore que l'acide urique.

Une préparation comportant des cristaux aciculaires est légèrement chauffée, sur platine, dans une solution au $\frac{1}{1.000}$ de rouge neutre. On laisse refroidir;

les cristaux dissous se reforment lentement. Ils sont colorés, ils présentent le polychroïsme tout comme les cristaux d'acide urique.

En somme, l'absence d'eau de cristallisation, les indices de réfraction, la coloration par le rouge neutre, concordent, pour établir que les cristaux aciculaires, caractéristiques du tophus, sont des cristaux d'acide urique, et non d'urate de soude, comme il est souvent répété.

5° On doit alors se demander pourquoi l'acide urique revêt dans le tophus cette forme aciculaire inhabituelle. Les cristaux purs d'acide urique, en effet, sont orthorhombiques, en lames quadrangulaires presque carrées.

L'interprétation des faces courbes des cristaux, ca-

ractérisant à chacune de leurs extrémités les cristaux aciculaires, permet d'orienter les recherches.

M. Gaubert a montré, en effet, que de telles surfaces résultent de l'entrée, dans le cristal, d'une quantité infime d'une substance étrangère contenue dans l'eau-mère.

« Si l'eau-mère avait une composition constante pendant toute la durée de la cristallisation, la température étant fixe, les cristaux auraient un faciès identique du commencement à la fin de la cristallisation et avec des faces planes. Mais il n'en est pas ainsi.

1° Si la cristallisation se fait par refroidissement de la solution, habituellement, la quantité de matière étrangère passant dans le cristal augmente à mesure que la température s'abaisse et le faciès des cristaux peut être de plus en plus modifié.

2° A la température ordinaire et par évaporation lente, le cristal est plus coloré que l'eau mère, et, par conséquent, cette dernière se décolore, donc le faciès est de moins en moins modifié à mesure que le cristal s'accroît.

Donc, dans tous les cas, les forces agissant pour le développement relatif des faces se modifient graduellement et l'observation montre qu'il y a production de faces courbes. Il se produit sur certaines parties périphériques du cristal comme des sous-individus ayant le développement de leurs faces correspondant à la composition de l'eau mère et à sa température au moment de leur production. La limite extérieure de ces sous-individus forme comme une espèce d'escalier visible parfois au microscope, mais habituellement, comme dans les cas considérés ici, on a des courbes, dont la convexité peut varier d'un cristal à l'autre. » (Fig. 3.)

L'acide urique est précisément l'un des corps qui

présente avec le plus de facilité des surfaces courbes dans ces conditions. La démonstration en est faite aisément. Si l'on fait cristalliser l'acide en présence de colorants tels que le rouge neutre (à 1/500), le violet de méthylène, l'acide urique prend une forme en fuseau. De plus, il se colore et devient polychroïque. Ces faits montrent que le colorant est entré en solution solide dans le cristal.

Etant donné la taille des cristaux aciculaires des tophi, et l'infime proportion de l'impureté entraînée (de l'ordre du 500^e, du 1.000^e), il est vain de tenter de caractériser directement, par des méthodes chimiques, l'impureté en question. Le seul procédé possible consiste à observer les modifications imprimées à la cristallisation de l'acide urique, par la présence, dans l'eau mère, d'une série de corps. On choisira les corps dont on peut suspecter l'existence à l'état libre dans les tissus, lors du dépôt de l'acide urique.

Une solution aqueuse contenant à la fois l'acide urique et le corps étudié est abandonnée jusqu'à évaporation à la température du laboratoire. Après deux ou trois mois, on examine les cristaux formés. On peut aussi préparer des solutions saturées à chaud et, au cours de leur refroidissement, observer, au moyen de prélèvements successifs, l'aspect des cristaux qui se forment. On peut encore réaliser une expérience identique sur platine chauffante.

Nous avons expérimenté avec deux séries de corps. D'une part, des cristoïdes courants du plasma : chlorure de sodium, bicarbonate de soude, phosphate de soude, urée. L'acide urique s'est fatalement cristallisé en présence de ces corps; or, s'ils allongent les cristaux d'acide urique, ils ne déterminent pas l'apparition de surfaces courbes.

D'autre part, nous avons étudié l'action des acides aminés suivants : glycocolle, alanine, leucine, lysine,

arginine, cystine, tyrosine, tryptophane, histidine. Il est en effet possible qu'il se libère de ces acides aminés au cours des altérations histologiques, accompagnant le dépôt d'acide urique. Ce sont en effet, nous le verrons, des altérations de dégénérescence. Il est logique de supposer qu'elles aboutissent à une lyse plus ou moins poussée des matières albuminoïdes et, en fin de compte, à une libération d'acides aminés.

La présence de glyocolle, et de glyocolle seulement, nous a toujours permis d'obtenir des cristaux d'acide urique allongés, à faces courbes, présentant des caractères optiques analogues à ceux des cristaux aciculaires du tophus.

Cette constatation permet de supposer, avec une grande vraisemblance, que l'acide urique se dépose dans le tophus, en présence de glyocolle. Un partage de glyocolle se fait entre le milieu ambiant et l'acide urique.

Il est impossible d'affirmer absolument ce fait, puisque la preuve donnée est indirecte. On peut cependant incliner à l'admettre, puisque, des corps de l'organisme étudiés, seul le glyocolle fait cristalliser l'acide urique en cristaux aciculaires.

Certains colorants, tel le violet de méthylène, permettent également d'obtenir de semblables cristaux. Jamais il n'en a été obtenu avec un autre constituant de l'organisme que le glyocolle.

En somme, ces recherches montrent que les cristaux aciculaires caractéristiques du tophus sont des cristaux d'acide urique, et non d'urate de soude. Ils ont cristallisé sous une forme un peu particulière, liée à la présence d'un autre corps entré en cristallisation avec lui à l'état de traces. Ce corps est très probablement le glyocolle.

CHAPITRE IX

EFFETS DE L'ACIDE URIQUE DANS LES TISSUS

Pour mieux saisir les conséquences de la présence d'acide urique dans les tissus, deux points doivent être précisés : sa diffusibilité, sa toxicité.

Diffusibilité de l'acide urique.

La détermination du taux de l'acide urique dans divers liquides organiques nous a montré que ce composé, bien que substance excrémentielle, n'est pas aussi rapidement diffusible que d'autres corps, l'urée par exemple.

Il n'y a pas de proportion rigoureuse entre le taux de l'acide urique dans le plasma et dans le liquide étudié.

Si, par exemple, les taux d'acide urique dans le liquide pleural sont toujours très voisins de ceux du plasma, ceux du liquide céphalo-rachidien sont le plus souvent notablement plus faibles; c'est peut-être dans les liquides d'hydarthrose que les écarts sont le plus marqués.

Les variations de l'acide urique des liquides organiques suivent en gros celles du plasma. Mais, lorsque l'on provoque l'accroissement du taux de l'acide urique plasmatique, le taux de l'acide urique des liquides interstitiels ne varie qu'avec un certain retard.

Comme pour le plasma, la teneur des liquides organiques en acide urique est très éloignée de la saturation. Ce fait ressort des déterminations du pouvoir uricosolvant de ces liquides que nous avons recherché comme pour le plasma. (Voir chap. III.)

L'acide urique semble donc un corps moyennement diffusible. Son taux dans le plasma ne correspond pas rigoureusement à son taux dans les tissus.

Les différences sont cependant assez peu marquées. Elles ne dépassent pas la marge de solubilité de l'acide urique dans les liquides organiques étudiés.

*Taux comparés d'acide urique dans le plasma
et dans les liquides organiques :*

	LIQUIDE PLEURAL		PLASMA
	Acide urique	Albumine	Acide urique
Hall. (cirrhose)	0,039	8,5	0,04
Coll. (néphrite)	0,09		0,095
Jess. (cirrhose)	0,05		0,052
LIQUIDE D'ASCITE			
Jess. (cirrhose) :			
à jeun	0,058	13,2	0,052
24 h. après absorption de ris de veau	0,061	14	0,058
Bir. (cirrhose)	0,053	12	0,045
Sir. —	0,04	10,2	0,048
Lur. —	0,035	11,3	0,045

	LIQ. CÉPHALO-RACHID.		PLASMA
	Acide urique	Albumine	Acide urique
Le Cl. (méningite lymphocyte)	0,01	0,4	0,03
Dup. (normale)	0,01	0,2	0,04
Ass. (polyn. éthy.)	0,022	0,2	0,035
Lan. (réact. méng. de pneumo.)	0,025	0,2	0,042
LIQUIDE D'ŒDÈME			
Par. (cirrhose) :			
à jeun	0,022	4	0,035
ap. ingest. de ris de veau :			
6 heures	0,025		0,045
8 heures	0,028		0,037
Mon. (asystolie)	0,048	10,5	0,046
Coll. (néphrite)	0,11		0,095
LIQ. D'HYDARTHROSE			
Ber. (rhumatisme chronique) ..	0,04		0,038
Bon (rhumatisme gono)	0,09		0,035
Hen. (hydarthrose tubercul.) ..	0,085		0,04
Bl. (rhumatisme gono)	0,038		0,025

POUVOIR DISSOLVANT DES LIQUIDES ORGANIQUES

ACIDE URIQUE			
	Avant l'épreuve	Après l'épreuve	Marge de solubilité
Dup. (liq. céphal. rachidien) ..	0,01	0,182	0,172
Ass. — ..	0,022	0,28	0,258
Lan. — ..	0,025	0,26	0,235
Sic. (ascite)	0,04	0,19	0,15
Lur. —	0,035	0,2	0,165
Oar. (œdème)	0,022	0,265	0,243
Coll. —	0,11	0,22	0,11
Bir. (hydarthrose)	0,04	0,25	0,21
Rou. —	0,09	0,2	0,11

L'absence de toxicité de l'acide urique.

Une hypothèse ancienne attribuait à la toxicité de l'acide urique les symptômes de la goutte; son brusque dépôt dans les tissus expliquait les phénomènes inflammatoires de la crise. Ultérieurement, l'action irritante de l'acide urique engendrait la nécrose et la réaction histologique du tophus.

Ces faits ont été infirmés. Ransom, Walker Hall montrent que l'ingestion d'acide urique n'engendre aucun trouble. Pfeifler prouve que, dans les tissus, les urates, à n'importe quelle concentration, n'engendrent jamais de nécrose. Freundweiller et His, par des injections d'urate de soude et d'acide urique dans les tissus, n'obtiennent que de banales réactions inflammatoires.

On assiste à un renouvellement des vues premières sur la toxicité de l'acide urique dans les études poursuivies, notamment en Italie, sur l'influence de l'acide urique dans les réactions allergiques. L'acide urique aurait le pouvoir d'accroître la perméabilité des capillaires et d'accentuer les réactions inflammatoires ou allergiques. Une injection d'acide urique « drainerait », au lieu où elle a été pratiquée, un choc anaphylactique. Chez l'animal sensibilisé, l'acide urique ou l'urate de soude, mêlés à l'antigène, lors d'une injection déclanchante, augmenterait l'intensité de la réaction, locale ou générale.

Dans les expériences suivantes, nous n'avons pu retrouver ces faits.

Expérience I

L'injection, dans la peau du pavillon de l'oreille ou du flanc de cinq lapins, de 1 cc. d'une solution saturée en acide urique dans l'eau et dans le sérum du lapin lui-même n'entraîne aucune réaction locale, même si, utilisant une grosse aiguille, on introduit

en suspens dans le liquide des fragments très fins d'acide urique ou d'urate de soude. En deux ou trois jours, tout est résorbé.

Signalons une cause d'erreur possible au cours de cette expérience : si l'on dissout l'acide urique par la pipérazine, à partir d'une certaine concentration on obtient une lésion érythémateuse, puis nécrotique. Mais une lésion identique est obtenue avec la solution de pipérazine seule injectée comme témoin. Chez l'homme, de nombreuses intradermoréactions pratiquées avec des solutions aqueuses d'acide urique, ou bien avec le sérum du sujet saturé en acide urique, n'ont donné, ni chez le sujet sain, ni chez l'eczémateux, ni chez le goutteux, la moindre réaction macroscopique ni microscopique.

Expérience II

Des injections sous-cutanées (oreille et flanc) d'acide urique et d'urate de soude en solution saturée dans l'eau et dans le propre sérum de l'animal furent pratiquées chez cinq lapins de 2.000 à 2.500 gr. ayant reçu trois semaines auparavant, pendant quatre jours, une injection intraveineuse quotidienne de 5 cc. de sérum de cheval.

Le lendemain de l'injection d'acide urique, un choc anaphylactique fut déclenché par injection intraveineuse de 5 cc. de sérum de cheval. Aucun phénomène ne fut observé au lieu d'injection de l'acide urique.

Expérience III

Chez cinq lapins préparés trois semaines auparavant par quatre injections quotidiennes intraveineuses de 5 cc. de sérum de cheval, deux injections intracutanées furent pratiquées symétriquement, l'une avec

1/2 cc. de sérum de cheval pur, l'autre avec 1/2 cc. de sérum de cheval saturé en acide urique. Les réactions obtenues eurent une intensité égale.

Expérience IV

Cinq lapins furent préparés par une injection sous-cutanée de 2 cc. de filtrat de culture de colibacilles, au flanc et de l'autre côté, par une injection sous-cutanée de filtrat d'une même culture que l'on avait au préalable saturé d'acide urique. Le lendemain, on déclancha, par une injection intraveineuse de filtrat de culture de colibacilles, un phénomène de Schwarzmann. Chez chaque animal, l'intensité des deux réactions fut comparable.

Nous pouvons conclure que, dans les conditions décrites, l'acide urique, même en solution saturée, ne provoque aucune lésion et ne modifie pas l'intensité des réactions du type anaphylactique ou du type voisin, — du moins chez le lapin.

Chez l'homme sain ou goutteux, les intradermo-réactions pratiquées avec des solutions d'acide urique n'ont jamais donné de résultat.

CHAPITRE X

LA LÉSION ANTERIEURE A LA PRÉCIPITATION DE L'ACIDE URIQUE

La précipitation de l'acide urique dans un tissu ne peut plus être considérée comme le fait premier de la goutte, puisque sa présence n'entraîne ni nécrose, ni réaction cellulaire importante. Sa précipitation semble donc secondaire.

Deux théories ont cherché à l'expliquer :

La théorie des précipitations mixtes;

La théorie de la nécrose préalable.

Chauffard et son école, analysant à la fois la composition chimique et la structure microscopique du tophus, notaient, en son centre, l'existence presque constante d'un noyau de cholestérine. Chauffard insiste sur l'absence d'une lésion préalable du tissu, sur l'absence de phénomène inflammatoire dans le tophus. La cholestérine, en se précipitant, absorbe les cristaux d'urate de soude, qui se concentrent autour d'elle et se déposent à son contact. Ce groupement est conforme aux notions physicochimiques sur la précipitation dans les mélanges complexes de cristalloïdes et de colloïdes. Or, dans de nombreux cas, on ne trouve pas de cholestérol dans le tophus, tel le cas récemment étudié par Rathery; tels encore ceux de Favre, Martin, P.-P. Ravaut. Dans cinq cas sur onze, nous n'avons pas décelé de cholestérol dans le tophus. De plus, dans l'hypothèse de Chauffard, il resterait à expliquer pourquoi la cholestérine se précipite.

Ce que nous avons vu sur l'absence de troubles importants dans l'équilibre des lipides du sérum des goutteux n'est pas fait pour éclaircir le problème.

Le pouvoir cholestérolitique, l'IDR à la cholestérine, ne montrent pas non plus qu'il y ait toujours, chez le goutteux, une tendance humorale ou tissulaire à précipiter la cholestérine. Bien plus, il n'y a aucun lien entre ces divers facteurs. Dans les cas que nous avons étudiés, la présence ou l'absence de cholestérol dans le tophus était indépendante, aussi bien du pouvoir cholestérolitique que de la réponse à l'IDR à la cholestérine. Enfin, contrairement à ce que pensait Chauffard, de nombreux auteurs ont décelé des lésions nécrotiques dans le tophus.

C'est une réaction contre les théories « beaucoup trop mécaniques de Garrod » (Barclay) que naquit l'hypothèse d'une nécrose préalable au dépôt de l'acide urique. Cette hypothèse a successivement revêtu d'innombrables formes ; reflet des doctrines générales en vogue lorsqu'elles furent émises.

Ord (1872) semble avoir le premier soutenu cette conception. D'après lui, le tissu fibreux des goutteux présente une « tendance acquise ou héréditaire à dégénérer selon un mode particulier ».

Norman, Moore, Bowlby, Berkart, défendent ultérieurement la même opinion.

Dans une expérience classique, Ebstein reproduit chez l'oiseau des dépôts d'urate en liant les urètres et en injectant du chromate de potasse.

Van Noorden accuse un ferment spécial de produire la lésion première du tissu fibreux.

L'hypothèse ancienne de Gudzent s'apparente à ces conceptions. La précipitation de l'acide urique relèverait, pour lui, d'une affinité spéciale des tissus : l'urato histéchie.

Plus près de nous, l'hypothèse d'une nécrose préalable a maintes fois été reprise. La théorie de l'inflammation hyperergique lui a donné un regain de faveur.

M.-P. Weil, Delarue, Letulle, analysant les caractères des foyers de nécrose fibrinoïde qu'ils trouvent à la périphérie des tophus, ainsi que la réaction histiocytaire qui l'accompagne, l'attribuent à une lésion hyperergique. En effet, selon la conception développée en Allemagne par Rossle, l'anaphylaxie, propriété générale des tissus, entraîne au point d'application d'un antigène, chez l'animal sensibilisé, un fort œdème avec appel leucocytaire. Rapidement, l'œdème évolue vers un foyer central de nécrose, avec réaction histiocytaire intense. Elle créera ensuite un tissu conjonctif, germe de cicatrisation. Un tel foyer d'œdème et de nécrose sert d'appel à l'infiltration uratique, qui se fait donc secondairement.

Basée sur une analogie histopathologique, la conception de la nature allergique de la goutte s'appuie encore sur les caractères cliniques de la crise, sa brusquerie, sa provocation parfois par une cause déclanchant nette, son association aux stigmates de la crise colloïdoclassique de Widal.

Des arguments biologiques confirment encore l'intervention dans la goutte d'un facteur allergique. Widal et Abrami trouvent une IDR positive au vin de Bourgogne dans trois cas de goutte. Gudzent, en testant systématiquement les malades, relève, dans huit cas de goutte, une sensibilité aux protéines alimentaires. L'application des théories allergiques à l'interprétation du tophus rejoint ainsi l'hypothèse de Klinge, pour lequel les lésions du tissu fibreux, le nodule d'Aschoff du rhumatisme, sont une lésion d'allergie locale. On voit ainsi s'esquisser, sous le signe de l'allergie, une théorie d'ensemble des affections rhumatismales.

Modifiant une même lésion tissulaire initiale, des troubles humoraux différents en feraient des lésions spécifiques.

Dans la goutte, l'hyperuricémie expliquerait l'infiltration uratique des foyers de nécrose fibrinoïde.

*
**

Cette conception ne va pas sans de graves objections. Les lésions histologiques du tophus ne sont pas tout à fait superposables à la « pseudo-nécrose fibrinoïde » caractérisant les lésions de l'allergie locale. La réaction cellulaire n'est pas toujours aussi développée. Elle est parfois à peine marquée (comme dans le cas de Rathery). La zone nécrosée ne donne pas les réactions histologiques caractéristiques. C'est ainsi que Tapy et Garipuy n'y ont pas trouvé les réactions de la fibrine. (Vittel, 1935.)

Enfin, les épreuves intradermiques n'entraînent pas la conviction absolue. En effet, comme le remarquent Pasteur Vallery Radot et Mauric (Congrès de Vittel, 1935), la preuve formelle d'une sensibilisation par le test de Prausnitz-Kustner n'a jamais été fournie chez le gouteux.

Mais, même si l'on admet comme démontré l'état allergique du gouteux, même si l'on demeure frappé par l'analogie histologique entre les lésions du tophus et la réaction du mésenchyme, lors de l'introduction d'un antigène chez l'animal sensibilisé, il faut, pour expliquer la précipitation de cristaux d'acide urique dans le tophus, faire intervenir quelque autre facteur.

En effet, il est fréquent, nous l'avons vu, de rencontrer une hyperuricémie au cours d'affections dont la nature allergique est bien plus solidement établie

qu'elle ne l'est pour la goutte. Tels sont l'asthme, l'eczéma.

L'hypéruricémie y a été également notée. Jamais cependant on n'y a trouvé, en aucun endroit, le moindre dépôt uratique.

Il ne semble donc pas que la coexistence d'une lésion d'ordre allergique et d'une hyperuricémie soit une *condition suffisante* au développement d'un tophus.

Il faut quelque chose de plus.

La plupart des auteurs qui ont récemment étudié l'anatomie pathologique du tophus ont confirmé l'existence d'une lésion précédant l'infiltrat uratique. Elle servirait de point d'appel à la précipitation.

Rappelons à ce sujet les constatations de Costes, Saenz et Bolgert, celles de Favre, Martin et P.-P. Ravaut. Rathery et Conte, dans un tophus minutieusement étudié, trouvent également une lésion nécrobiotique du tissu conjonctif. Elle siège à la périphérie du tophus. Elle représente la lésion primitive.

Cornil et Paillas retrouvent les lésions décrites par les auteurs précédents. Ils insistent en outre sur l'existence d'altérations vasculaires importantes, tant dans les travées conjonctives que dans les régions périphériques du tophus, où les capillaires sont congestifs avec hyperplasie endothéliale. Ils notent même, en un point très richement infiltré d'urates, que le tophus est centré sur un vaisseau thrombosé.

Dans trois tophus dont nous avons pratiqué des coupes, nous avons pu constater également la nécrose décrite par les auteurs précédents. Nous avons noté l'inégalité dans les trois cas de l'importance de la réaction cellulaire. Nous n'avons trouvé aucun thrombus vasculaire.

On peut se demander si, comme on l'avait cru tout d'abord, les lésions nécrobiotiques du tophus ont rigoureusement les mêmes caractères que la lésion allergique expérimentale, le nodule d'Aschoff, la nodosité de Meynet.

N'y aurait-il pas, entre ces diverses nécroses, des différences, peut-être d'ailleurs légères, qui expliqueraient, bien plutôt que des modifications humorales *peu marquées et dénuées de spécificité*, la précipitation d'acide urique dans le seul cas du tophus ?

La démonstration que nous avons donnée de la présence, dans les cristaux aciculaires du tophus, de traces d'un corps différent de l'acide urique milite en faveur de cette hypothèse.

La présence des composés libérés au cours de la nécrose serait susceptible de modifier les conditions de solubilité de l'acide urique dans une zone très localisée, et expliquerait sa précipitation.

La production de ces corps, dans des conditions données de dégénérescence du mésenchyme, distinguerait peut-être la lésion nécrotique du tophus des altérations voisines.

Ce n'est là qu'une simple hypothèse.

L'absence de tout trouble humoral rigoureusement spécifique dans la goutte, l'impossibilité même d'y mettre en évidence une altération métabolique, la co-existence dans d'autres affections de lésions de nature allergique et d'hyperuricémie, orienteront dans cette voie les recherches que nous nous proposons de poursuivre.

CONCLUSIONS

L'étude de l'acide urique dans la goutte conduit aux conclusions suivantes :

1. — *Dans le sang*, l'hyperuricémie est fréquente aussi bien chez le goutteux porteur de tophus (82,2% des cas) qu'au stade de goutte aiguë (84,4% des cas). Toutefois, la valeur diagnostique et pathogénique de l'hyperuricémie doit être critiquée.

2. — L'hyperuricémie est en effet un phénomène assez banal.

Les circonstances où l'on observe en dehors de la goutte sont multiples. Souvent, lorsque le diagnostic de goutte est envisagé, la constatation d'une hyperuricémie ne peut aider à le trancher : d'autres causes expliquent tout aussi bien l'existence de ce trouble.

3. — Les hyperuricémies importantes constatées en dehors de la goutte montrent que la précipitation de l'acide urique nécessite d'autres facteurs que l'accroissement de sa concentration dans le sang. Chez le sujet sain comme chez le goutteux, l'acide urique du sérum est très loin du taux de saturation.

Une épreuve est mise au point, qui démontre ces faits.

4. — On étudie ensuite les diverses hypothèses selon lesquelles l'acide urique serait sous une forme spéciale chez le goutteux.

Aucune ne résiste à la critique.

Une forme particulière de l'acide urique, « combinée aux albumines plasmatiques », est étudiée comparativement chez le sujet sain, chez le goutteux et dans d'autres affections. Son taux est fréquemment moins inconstamment élevé dans la goutte.

5. — On envisage enfin certaines propriétés du sérum susceptibles de retentir sur l'état de l'acide urique et sur sa solubilité. Successivement sont étudiées :

- les propriétés électrochimiques des protides : elles sont normales chez le goutteux ;
- l'équilibre lipidique, les réactions de précipitation des lipides : ils sont inconstamment troublés ;
- les liaisons protéolipidiques : elles sont légèrement altérées ; la globuline entraîne, lors de sa précipitation, une même quantité de lipides que la sérine.

6. — Après l'examen de ces modifications humorales, on envisage le *métabolisme de l'acide urique*.

7. — Des nombreuses méthodes antérieurement appliquées, se dégagent certains faits. Une épreuve, dûment standardisée, montre chez le goutteux une altération du rythme des éliminations uriques. Ce trouble est en faveur de l'origine rénale de la rétention urique chez le goutteux : cette rétention explique l'hyperuricémie. L'atteinte rénale elle-même entre dans le cadre des néphropathies métaboliques de notre Maître, le Professeur Abrami.

8. — Dans une dernière partie, l'acide urique est étudié *dans les tissus*.

Les propriétés optiques des cristaux aciculaires, ca-

ractéristiques du tophus, montrent avec certitude que ces cristaux sont essentiellement constitués d'acide urique, et non pas d'urate de soude, comme il est courant de l'admettre. La forme spéciale de ces cristaux est due à la présence d'un autre corps dissous dans l'acide urique à l'état de traces infimes.

Des arguments sont donnés, qui permettent de supposer, mais non d'affirmer avec certitude, que ce corps étranger est le glycocholle.

9. — L'étude de l'acide urique dans les tissus montre encore que ce corps n'est pas parfaitement diffusible. Le taux de sa concentration dans les humeurs est toujours éloigné de la saturation.

Sa toxicité comme son influence sur les phénomènes d'allergie locale semblent nulles.

10. — Les précipitations uriques du tophus sont précédées de lésions nécrotiques du mésenchyme, interprétées par de nombreux auteurs comme une lésion d'allergie locale, commune.

Les caractères des cristaux uriques, l'existence d'hyperuricémie dans d'autres états allergiques sans qu'il y ait précipitation urique, conduisent plutôt à admettre que cette nécrose présente dans la goutte des caractères particuliers. Ces caractères expliqueraient la précipitation uratique bien mieux que des troubles humoraux, trop légers, trop communs.

Vu: *Le Doyen:*

TIFFENEAU

Vu: *Le Président de thèse:*

P. ABRAMI.

Vu et permis d'imprimer:

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE : *L'Acide urique dans le sang.*

Introduction	5
CHAPITRE PREMIER : L'Hyperuricémie goutteuse	9
CHAPITRE II : L'Hyperuricémie en dehors de la goutte	17
CHAPITRE III : Pouvoir uricosolvant du sérum	27
CHAPITRE IV : Etat de l'Acide urique dans le sang ..	33
CHAPITRE V : Les Eléments du sang pouvant retentir sur l'uricémie	49
Protides	50
Lipides	56
Conclusions de la Première Partie	60

DEUXIÈME PARTIE :

Le Métabolisme de l'Acide Urique.

CHAPITRE VI : Le Métabolisme des Nucléoprotéines ..	63
CHAPITRE VII : Le Métabolisme des Purines chez les goutteux	71

TROISIÈME PARTIE :

L'Acide Urique dans les Tissus

CHAPITRE VIII : Analyse optique des cristaux des tophi	89
CHAPITRE IX : Effets de l'Acide urique dans les tissus	99
CHAPITRE X : La lésion antérieure à la précipitation de l'Acide urique	105
Conclusions	111

